



بِہ نام آنکہ تِجان را فکرت اموخت
 تپیراغ کَل بِہ نورِ تِجان برافروخت
 و فضلش هر کس عالم گشت روشن
 و فیضش خاک آدم گشت گلشن
 توانای کَم کس یک طرفہ العین
 و کاف و نون پدید آورد کونین
 تپو قاف قدرتش کَم بر قلم زد
 هزاران نقش بر لوح حدم زد
 از آن کَم گشت پیدا هر کس عالم
 و آنند شد هویدا تِجان آدم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت اخذ دکترای تخصصی داخلی

عنوان:

بررسی تاثیر افزودن عصاره شیرین بیان به رژیم استاندارد

درمان هلیکوباکتر پیلوری

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر علی اکبر حاجی آقا محمدی

اساتید مشاور:

جناب آقای دکتر رسول صمیمی

سرکار خانم دکتر سونیا اویسی

نگارش:

دکتر صدیقه رئیسیان

آنان که خاک را به نظر کمیایکنند / آيا بود کوشه چشمی به ماکنند

دروم نهفته به ز طیبیان مدعی / باشد که از خزانه می نیمیم دواکنند

تقدیر و تشکر فراوان از

استاد راهنمای ارجمند:

جناب آقای دکتر علی اکبر حاجی آقا محمدی

و اساتید مشاوره بزرگوار:

سرکار خانم دکتر سونیا اویسی

جناب آقای دکتر رسول صمیمی

که با نکته های دالوینز و گفته های بلند ، صحیفه های سخن را علم پرور
نموده و همواره راهنما و راه گشای اینجانب در اتمام و اکمال پایان نامه
بوده اند.

اگر پزشک، هستی دیگر متعلق به خودت نیستی

اگر متعلق به خودت، هستی دیگر پزشک نیستی

تقدیم به:

روح پاک پدرم که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی،
ایستادگی را تجربه نمایم

و به مادر، دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج
بود و وجودش برایم همه مهر

و به همسر استوارترین تکیه گاهم، اسزوره زندگیم، پناه خستگی و
امید بودنم

و پسر عزیزم محمد که آسایش او آرامش من است

و

به تمامی اساتید فرزانه و فرهیخته ام

بالاخص دکتر علی زرگر

که در راه کسب علم و معرفت مرا صمیمانه یاری نمودند.

چکیده

مقدمه: هلیکو باکتریپیلوری (H.پیلوری)، یک باکتری گرم منفی است که در نیمی از جمعیت جهان وجود دارد. التهاب معده مزمن ناشی از آن می تواند به بیماریهای گوارشی جدی منجر شود. رژیم درمانی مختلفی جهت ریشه کنی H.پیلوری ارائه شده است. ولی میزان موفقیت این رژیم ها رضایت بخش نبوده است. با تمایل رو به رشد جهانی نسبت به طب سنتی، گیاهان دارویی برای درمان H.پیلوری بررسی شدند. یکی از این گیاهان لیکوریس است. ریشه و ساقه ی لیکوریس خواص آنتی اکسیدان، antimicrobial , و ضدآلوسر دارد. این مطالعه جهت بررسی اثر شیرین بیان در ریشه کنی عفونت H.پیلوری نسبت به رژیم استاندارد ۳ دارویی (بر پایه کلاریترومایسین) طراحی شد.

مواد و روش کار: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده ۱۲۰ بیمار که طی آندوسکوپی تست اوره آز مثبت داشتند وارد مطالعه و به دو گروه دسته بندی شدند. گروه شاهد تحت درمان با رژیم Clarithromycin + Amoxicillin + Omeprazole قرار گرفتند و گروه مداخله تحت درمان با همین رژیم به اضافه ی لیکوریس قرار گرفتند. ۲ هفته پس از اتمام درمان، ریشه کنی عفونت H.پیلوری تست آنتی ژن مدفوعی سنجیده شد. داده ها با استفاده از chi-square و fisher's exact test در نرم افزار SPSS19 آنالیز شد.

یافته ها : میانگین سنی در گروه مداخله ۳۸/۸ سال بود و در گروه شاهد ۴۰/۱ سال بود و دو گروه از نظر جنس، شکایات بالینی و تشخیص نهایی مشابه بودند. پاسخ به درمان در گروه مداخله ۸۳/۳٪ بود که بالاتر از گروه شاهد ۶۲/۵٪ بود که تفاوت معنادار بود. ($P.Value < 0.05$)

نتیجه گیری نهایی: اضافه کردن شیرین بیان به رژیم درمانی استاندارد ۳ دارویی (بر پایه کلاریترومایسین) به طور معناداری پاسخ به درمان را افزایش می دهد بالاخص در بیماران PUD با عفونت H.پیلوری.

کلید واژه ها: هلیکوباکتر پیلوری، لیکوریس، دیس پپسی، پپتیک اولسر

❖ فصل اول:	۱۰
➤ ۱-۱ مقدمه و بیان مسئله	۱۱
➤ ۱-۲ اهداف و فرضیات	۱۴
❖ فصل دوم: بررسی متون	۱۶
➤ ۲-۱ اپیدمیولوژی و سندرم های بالینی H.پیلوری	۱۷
➤ ۲-۲ روش های تشخیصی H.پیلوری	۲۱
➤ ۲-۳ اندیکاسیون های درمان H.پیلوری	۲۴
➤ ۲-۴ رژیم های درمانی موجود جهت عفونت H.پیلوری	۲۶
➤ ۲-۵ مطرح شدن گیاهان دارویی و پروبیوتیک در درمان H.پیلوری	۲۷
➤ ۲-۶ لیکوریس و کاربری های آن	۲۸
➤ ۲-۷ مکانیسم عمل شیرین بیان و کاربرد آن در بیماریهای گوارش	۳۰
➤ ۲-۸ مطالعات بالینی روی شیرین بیان	۳۲
❖ فصل سوم: مواد و روش کار	۳۵
➤ ۳-۱ جدول متغیرها	۳۶
➤ ۳-۲ نوع مطالعه	۳۷
➤ ۳-۳ جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	۳۷
➤ ۳-۴ مکان و زمان انجام مطالعه	۳۹
➤ ۳-۵ روش اجرای طرح	۳۹
➤ ۳-۶ روش تجزیه و تحلیل داده ها	۳۹
➤ ۳-۷ مشکلات و محدودیت ها	۴۰
➤ ۳-۸ ملاحظات اخلاقی	۴۰
❖ فصل چهارم: نتایج و یافته ها	۴۲
❖ فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری کلی و پیشنهادات	۵۶
❖ فصل ششم: فهرست منابع	۶۲

- جدول شماره ۱-۲ آزمایشات مورد استفاده رایج جهت تشخیص H. پیلوری ۲۲
- جدول شماره ۲-۲ گایدلاین اندیکاسیون های درمان H. پیلوری بر اساس Maastricht 2 سال ۲۰۰۲ ۲۵
- جدول شماره ۳-۲ رژیم درمانی خط اول درمان H. پیلوری طبق ACG ۲۶
- جدول شماره ۱-۴: مقایسه ۲ گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) به تفکیک سن ۴۴
- جدول شماره ۲-۴: مقایسه دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) به تفکیک جنس و سطح تحصیلات ۴۶
- جدول شماره ۳-۴: مقایسه شکایات بالینی بیماران بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) ۴۷
- جدول شماره ۴-۴: مقایسه یافته های آندوسکوپی بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) ۵۰
- جدول شماره ۵-۴ : پاسخ به درمان بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) بر اساس یافته ی آندوسکوپی ۵۲
- جدول ۶-۴ مقایسه پاسخ به درمان بین دو گروه مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) بر اساس داشتن زخم (PUD) یا نداشتن زخم (NUD) ۶۴

فهرست اشکال و نمودار

صفحه

- ❖ شکل شماره ۱- نمای شماتیک هلیکوباکتر پیلوری..... ۱۷
- ❖ شکل شماره ۲- درصد جمعیت آلوده به عفونت H. پیلوری..... ۱۸
- ❖ شکل شماره ۳- سندرم های بالینی ناشی از H. پیلوری..... ۱۹
- ❖ شکل شماره ۴- گیاه *Glycyrrhiza glabra* L. (شیرین بیان)..... ۲۸
- ❖ شکل شماره ۵- Schematic representation of studied groups..... ۴۳
- ❖ نمودار ۱-۴ : مقایسه شکایت های بالینی بیماران بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی)..... ۴۵
- ❖ نمودار ۲-۴: مقایسه پاسخ به درمان بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) بر اساس یافته ی آندوسکوپی..... ۵۳
- ❖ نمودار ۳-۴: مقایسه پاسخ به درمان بین دو گروه مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) بر اساس داشتن زخم (PUD) یا نداشتن زخم (NUD)..... ۵۵

فهرست پیوست ها

- ✓ LXVIII..... پیوست ۱- فرم اطلاع رسانی
- ✓ LXX..... پیوست ۲- فرم رضایت نامه
- ✓ LXXIV..... پیوست ۳- فرم ثبت اطلاعات خام

فصل اول:

مقدمه و بیان مسئله

۱-۱ مقدمه و بیان مسئله:

هلیکو باکتریلوری (H.پیلوری)، یک باکتری گرم منفی S-شکل است که در نیمی از جمعیت جهان وجود دارد. شیوع آن بسته به فاکتورهای جغرافیایی، نژاد، سن و وضعیت اجتماعی - اقتصادی بسیار متغیر است، از شیوع بالا در کشورهای در حال رشد تا شیوع پایین تر در کشورهای توسعه یافته. علت اصلی این تفاوت، اختلاف وضعیت اجتماعی - اقتصادی بین دو جمعیت است. انتقال H.پیلوری غالباً از راه های دهانی - دهانی یا دهانی - مدفوعی است. فقدان بهداشت مناسب، آب سالم آشامیدنی، بهداشت پایه و همچنین ازدحام و رژیم غذایی ضعیف همگی در تعیین شیوع H.پیلوری نقش بازی می کنند. شیوع کلی H.پیلوری بالای ۵۰ درصد است (۱).

H.پیلوری یک پاتوژن موفق است که می تواند به صورت مداوم در معده فرد آلوده برای تمام عمر بماند. H.پیلوری التهاب مزمن معده را برمی انگیزد که خود این التهاب مزمن منجر به ایجاد بیماریهای جدی از جمله زخم پپتیک، گاستریک کنسر، گاستریت مزمن آتروفیک و Mucosa MALTOMA (Associated lymphoid Tissue lymphoma) می شود (۲).

H.پیلوری هرچند در افراد آلوده اغلب بدون علامت است. ولی با توجه به سندرم های بالینی که ایجاد می کند و شیوع بالای آن در کشورهای در حال توسعه مثل ایران حدود ۹۰٪ تخمین زده شده است (۳)، درمان آن حائز اهمیت است. PUD (Peptic ulcer disease) یک بیماری شایع و قابل درمان در سراسر جهان است. شایع ترین علت آن عفونت با H.پیلوری است که بدون ریشه کنی این عفونت به نظر می رسد ۸۰٪ - ۵۰٪ از بیماران، عود زخم را طی ۱۲-۶ ماه پس از بهبود اولیه خواهد داشت (۴).

همچنین از نظر سازمان بهداشت جهانی (WHO/World Health Organization) H.پیلوری به عنوان کارسینوژن تیپ I طبقه بندی می شود (۵).

رژیم استاندارد توصیه شده توسط ACG (American college of gastroenterology) جهت درمان H.پیلوری به عنوان خط اول، رژیم درمانی ۳ دارویی شامل PPI (proton pump inhibitor)، کلاریترومایسین، آموکسی سیلین یا مترونیدازول است یا رژیم ۴ دارویی شامل بیسموت، PPI و دو آنتی بیوتیک می باشد (۶).

مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر طی سالهای اخیر در حال افزایش است. همانطور که بایونگراک و همکارانش در کره طی مطالعه ای مقاومت آنتی بیوتیکی H.پیلوری به کلاریترومایسین و آموکسی سیلین در سال ۲۰۱۰ را نسبت به سال ۲۰۱۲ مقایسه کردند نشان دادند که مقاومت آنتی بیوتیکی در سال ۲۰۱۲ به طور معنا داری افزایش یافته است (۷).

میزان موفقیت این رژیم های درمانی رضایت بخش نبوده است. علیرغم مطالعات زیادی جهت تعیین بهترین رژیم درمانی برای H.پیلوری، هنوز درمان H.پیلوری مشکل بالینی چالش برانگیز است (۸). مقاومت آنتی بیوتیکی، عوارض جانبی و پذیرش ضعیف بیمار اثر بخشی رژیم درمانی H.پیلوری را محدود کرده است. با افزایش محبوبیت عامه طب سنتی، گیاهان دارویی در درمان عفونت H.پیلوری مورد بررسی قرار گرفتند که یکی از این گیاهان دارویی شیرین بیان (licorice – لیکوریس) است (۹).

Licorice (Glycyrrhiza glabra Lin – G. glabra) از خانواده ی legamnosae به طور معمول در خیلی از کشورها به عنوان گیاه دارویی مورد استفاده قرار می گیرد. ریشه و ساقه ی زیرزمینی G. glabra به عنوان Hepatoprotective, antimicrobial, antipyretic، آنتی اکسیدان و ملین گزارش شده است (۱۰، ۱۱). علاوه بر آن G. glabra فعالیت های ضد ویرال، ضد التهاب، ضد سرطان و ضد اولسر نیز دارد (۱۲، ۱۳).

شیرین بیان، از ریشه گیاه تهیه می شود. ریشه شیرین بیان دارای گلوکز، ساکروز، آسپارژین، رزین، کومارین ها، اسیدهای هیدروکسی سینامیک می باشد. ولی مهمترین ماده ی آن گلیسیریزیک اسید می باشد که علت طعم شیرین مایل به تلخ این دارو نیز است. از شیرین بیان در درمان التهاب و زخم های گوارشی و به عنوان خلط آور و شیرین کننده استفاده می شود. گلیسیریزیک اسید تمایل نسبی برای اتصال به گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی و میزالوکورتیکوئیدی دارد و به علت احتمال افزایش فشار خون در نتیجه احتباس آب و نمک، در بیماران با اختلالات قلبی - عروقی و مبتلایان به فشار خون باید با احتیاط مصرف شود (۱۴).

داروهای گیاهی حاوی شیرین بیان به صورت قرص در ایران به ۳ شکل تولید می شود. قرص D- Reglis، قرص مکیدنی میکوفار و قرص روکشدار گاسترین است. که از بین این ۳ دارو D- Reglis تک گیاهی و حاوی شیرین بیان است که در دسترس مقرون به صرفه و به عوارض جانبی کم است. مکانیسم اثر آن احتمالاً مشابه کربنوکسولون بوده و با تداخل بر پروستانوئید معده موجب تاثیر برخی معده از طریق افزایش تولید موکوس و جریان خون مخاطی است (۱۵).

با توجه به افزایش روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی H. پیلوری و اثبات نقش مؤثر لیکوریس در عفونت H. پیلوری و همچنین در درمان H. پیلوری مقاوم به آموکسی سیلین و کلاریترومایسین، این مطالعه را جهت مقایسه رژیم درمانی سه دارویی سه دارویی + قرص دی رگلیس = "CAOL"^۱ و رژیم استاندارد سه دارویی = CAO^۲ در قزوین (ایران) انجام شد.

^۱ . CAOL: Clarithromycin + Amoxicillin + Omeprazole + Licorice

^۲ . CAO: Clarithromycin + Amoxicillin + Omeprazole

۱-۲ اهداف و فرضیات :

الف) هدف اصلی طرح (General Objective):

تعیین اثربخشی افزودن عصاره شیرین بیان به رژیم درمانی استاندارد سه دارویی هلیکوباکترپیلوری

ب) اهداف فرعی (Specific Objectives):

- ۱) تعیین خصوصیت دموگرافیک شرکت کنندگان به تفکیک دو گروه مداخله و شاهد (سن و جنس).
- ۲) تعیین توزیع فراوانی بیماری های گوارشی به تفکیک دو گروه درمانی رژیم درمانی حاوی عصاره شیرین بیان با رژیم درمانی استاندارد.
- ۳) مقایسه اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) بین رژیم درمانی حاوی عصاره شیرین بیان با رژیم درمانی استاندارد در افراد مبتلا به اولسر پپتیک.
- ۴) مقایسه اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) بین رژیم درمانی حاوی عصاره شیرین بیان با رژیم درمانی استاندارد در افراد مبتلا به نان اولسر دیس پپسی.
- ۵) تعیین اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی در افراد مبتلا به اریتم آنتر بین دو گروه مداخله و شاهد.
- ۶) تعیین اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی در افراد مبتلا به اریتم دئودنوم در دو گروه مداخله و شاهد.
- ۷) تعیین اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی در افراد با آندوسکوپی نرمال در دو گروه مداخله و شاهد.
- ۸) تعیین اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی در افراد مبتلا به ندولاریتی آنتر در دو گروه مداخله و شاهد.

ج) اهداف کاربردی (Applied Objectives):

در صورت تأیید نتایج مطالعه پیشنهاد میشود که به عنوان خط اول درمان دارویی ریشه کنی عفونت هلیکوباکترپیلوری، لیکوریس به رژیم درمانی استاندارد ۳ دارویی اضافه شود.

د) فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش:

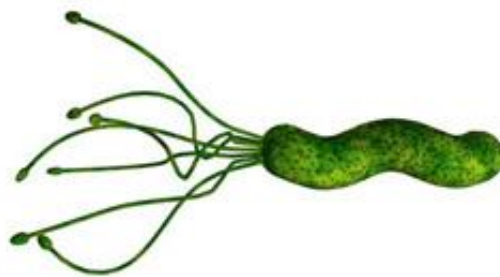
- ۱) آیا خصوصیات دمو گرافیک در میزان پاسخ به درمان تأثیر دارد ؟
- ۲) توزیع فراوانی بیماری های گوارشی در دو گروه درمانی چگونه است ؟
- ۳) آیا اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی حاوی عصاره شیرین بیان نسبت به رژیم درمانی استاندارد در افراد مبتلا به اولسر پپتیک بیشتر است؟
- ۴) آیا اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی حاوی عصاره شیرین بیان نسبت به رژیم درمانی استاندارد در افراد مبتلا به نان اولسر دیس پپسی بیشتر است؟
- ۵) اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی در افراد مبتلا به اریتم آنتر در دو گروه مداخله و شاهد چگونه است ؟
- ۶) اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی در افراد مبتلا به اریتم دئودنوم در دو گروه مداخله و شاهد چگونه است ؟
- ۷) اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی در افراد با آندوسکوپی نرمال در دو گروه مداخله و شاهد چگونه است ؟
- ۸) اثربخشی (با تست آنتی ژن مدفوعی) رژیم درمانی در افراد مبتلا به ندولاریتی آنتر در دو گروه مداخله و شاهد چگونه است ؟

فصل دوم:

بررسی متون

۲-۱ اپیدمیولوژی و سندرم های بالینی H.پیلوری

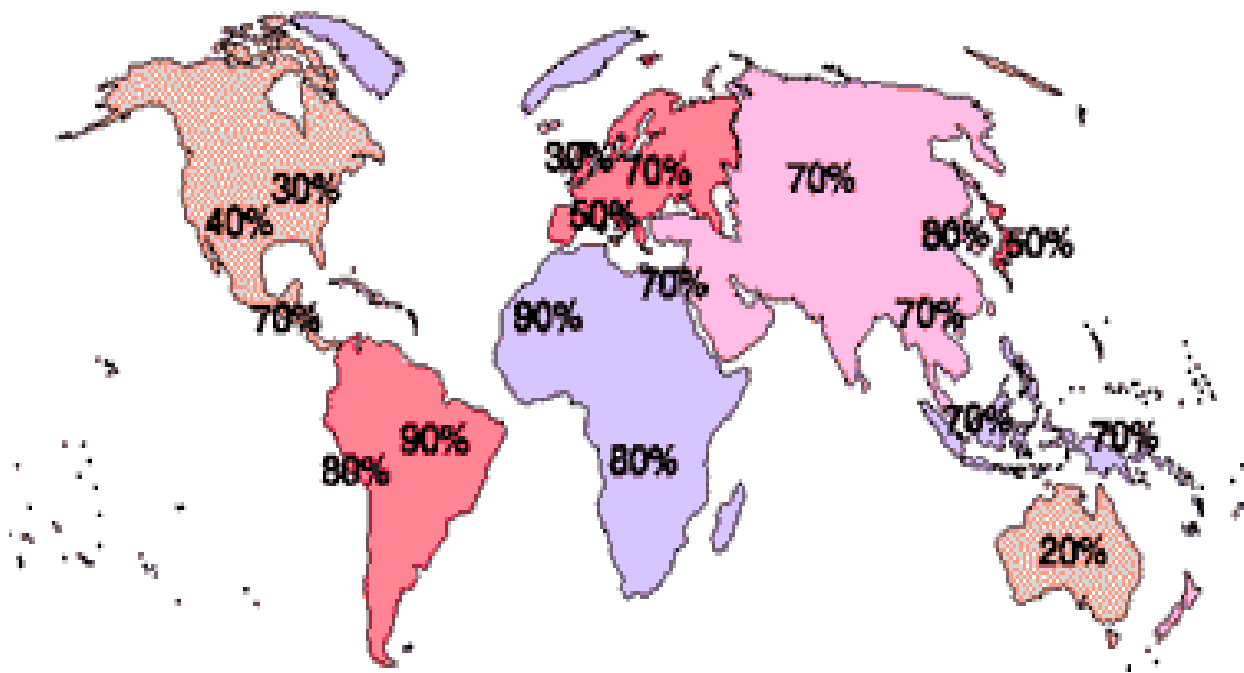
هلیکوباکتریپیلوری، یک باسیل گرم منفی است که اولین بار در سال ۱۹۸۳ توسط مارشال در استرالیا کشف شد. این باکتری در موکوس معده زندگی می کند شکل مارپیچی و تاژک موجب می شوند که H.پیلوری در محیط موکوس متحرک باشد (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱- نمای شماتیک هلیکوباکتر پیلوری

این ارگانیسم دارای چند مکانیسم مقاومت در برابر اسید معده می باشد که قابل توجه ترین آنها تولید یک آنزیم به نام اوره آز با بیان بالا است که موجب کاتالیز شدن اوره برای تولید آمونیاک بافرکننده اسید معده می شوند. در محیط آزمایشگاهی، H.پیلوری یک پاتوژن میکروآئروفیلیک است (به غلظت های پایین اکسیژن نیاز دارد)، رشد کندی دارد و به محیط پیچیده ای برای رشد نیاز دارد.

فراوانی H.پیلوری در میان بالغین در ایالات متحده و سایر کشورهای توسعه یافته حدود ۳۰٪ تخمین زده شده است در حالی که در اغلب کشورهای در حال توسعه شیوع آن بیش از ۸۰ درصد است. شکل شماره ۲ درصد جمعیت آلوده به عفونت H.پیلوری در نقاط مختلف جهان را نمایش می دهد.

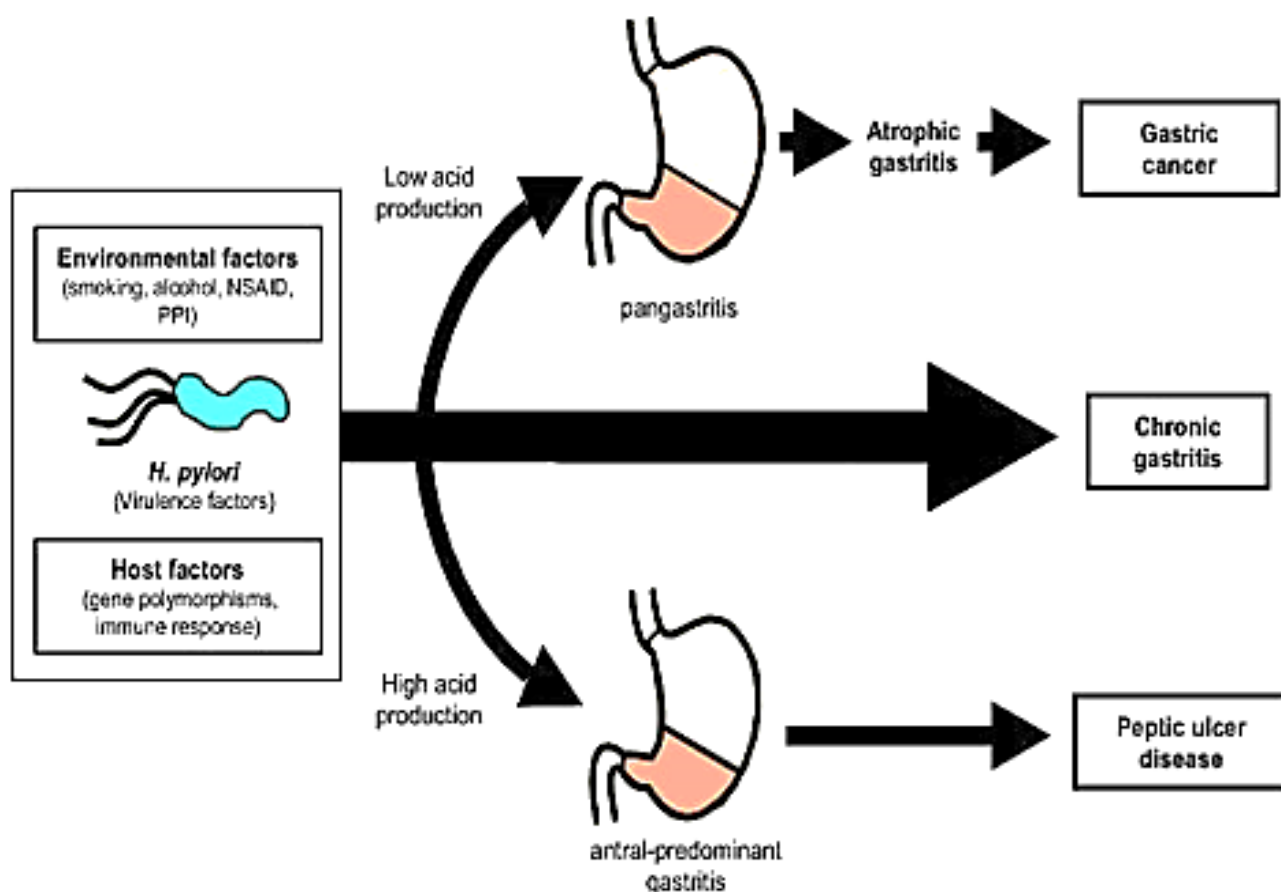


شکل شماره ۲- درصد جمعیت آلوده به عفونت H.پیلوری

انسان تنها مخزن مهم H.پیلوری می باشند. ممکن است اطفال ارگانیزم را از والدینشان (اغلب مادر) یا سایر بچه ها اکتساب نمایند. مشخص نیست که آیا انتقال اغلب از طریق مدفوعی - دهانی صورت می گیرد یا دهانی دهانی، اما H.پیلوری به سادگی از مواد استفراغ شده و مواد حاصل از ریفلاکس معده به مری کشت داده می شود ولی کشت آن از مدفوع دشوارتر است (۱۶).

اغلب افراد کلونیزه شده با H.پیلوری دچار علائم بالینی نمی شوند. اینکه برخی از افراد دچار بیماری آشکار می شوند و عده ای دیگر بدون علامت باقی می مانند احتمالاً ناشی از ترکیبی از تفاوت سویه های باکتریال، استعداد میزبان برای بیماری و عوامل محیطی می باشد. با توجه به شیوع بالای کلونیزاسیون H.پیلوری، اساساً تمام افراد کلونیزه شده با H.پیلوری دچار التهاب معده هستند اما تنها ۱۵ - ۱۰ درصد این افراد به بیماریهای همراه از قبیل زخم پپتیک، آدنوکارسینوم یا لنفوم معده مبتلا می شوند (۱۶).

بیش از ۸۰ درصد زخم دوازدهه و ۶۰ درصد از زخم های معده در کل جهان با کلونیزاسیون *H. pylori* در ارتباط است. مطالعات مورد شاهدهی آینده نگر نشان داده اند که کلونیزاسیون *H. pylori* عامل خطری برای آدنوکارسینوم دیستال معده (غیر کاردیا) است. وجود *H. pylori* همراهی قوی با لنفوم اولیه معده دارد، گرچه این وضعیت نادر است ولی بسیاری از لنفوم های سلولهای B درجه پایین معده که از بافت های لنفوئید همراه با مخاط (MALT) منشأ می گیرند با تحریک سلولهای T ایجاد می شوند که به نوبه خود توسط تحریک آنتی ژن *H. pylori* این آبشار به راه می افتد. تومورهای ناشی از اثر آنتی ژن *H. pylori* ممکن است به دنبال ریشه کن شدن *H. pylori* به طور کامل یا نسبی پسرفت نمایند هر چند نیاز به مراقبت های طولانی مدت و دقیق است. شکل شماره ۳ سندرم های بالینی ناشی از *H. pylori* (۱۶).



شکل شماره ۳ - سندرم های بالینی ناشی از *H. pylori*

بسیاری از بیمارانی که دچار علایم گوارشی فوقانی هستند نتایج آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی آنها طبیعی است که به این وضعیت دیس پپسی فانکشنال یا بدون زخم گفته می شود. از آنجا که H.پیلوری شایع است و برخی از این بیماران از نظر این ارگانیزم مثبت خواهند بود. ریشه کن کردن H.پیلوری بیش از درمان با پلاسیبو باعث رفع علایم در این گروه از بیماران می گردند (۱۶).

به طور کلی سندرم های بالینی از H پیلوری :

✓ **Functional dyspepsia** : یک بیماری مزمن است که در ۳۰ - ۱۰ درصد افراد هر سال ایجاد می شود. پاتوفیزیولوژی این اختلال به طور واضح شناخته شده نیست. علت زمینه ای آن Multifactorial است و نقش H.پیلوری در ایجاد این بیماران مشخص نیست. بسیاری از گایدلاین ها در حال حاضر ریشه کنی عفونت H.پیلوری را در بیماران دیس پپسی فانکشنال توصیه می کنند (۳).

✓ **Gastro esophageal Reflux Disease (GERD)**: بیماری شایع است و ارتباط آن با H.پیلوری مورد بحث است. چندین مطالعات افزایش علایم GERD و ازوفازیت را حتی پس از ریشه کنی موفق H.پیلوری نشان دادند (۳).

✓ **گاستریت** : التهاب لایه داخلی معده که همراه با آسیب مخاطی است تحت عنوان گاستریت تعریف می شود. گاستریت از نظر طول مدت التهاب به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می شود. H.پیلوری شایع ترین علت عفونی همراه با گاستریت است. عفونت پایدار منجر به ایجاد آتروفی معده با هیپوکلریدریا یا آکلریدریا می شود. که این تغییرات باعث intestinal metaplasia می شود و سپس ایجاد نوع intestinal سرطان معده را تسهیل می کند (۳).

✓ PUD : همراهی مشخص بین عفونت H.پیلوری و ایجاد PUD وجود دارد. میزان شیوع PUD

ناشی از H.پیلوری در آسیا بالاست (حدود ۹۳٪) در US (United State) و اروپا این میزان

پایین تر و حدود ۷۵ - ۴۰ درصد است. ثابت شده است که ریشه کنی H.پیلوری جهت کاهش

عود PUD و افزایش میزان بهبودی مقرون به صرفه است (۳).

✓ سرطان معده : سرطان معده دومین علت مرگ ناشی از کنسر در جهان است که از نظر هیستولوژی

به ۲ نوع تقسیم می شود (نوع intestinal و نوع Diffuse). یکی از مهمترین ریسک فاکتور

برای ایجاد هر دو نوع، عفونت با H.پیلوری در نظر گرفته می شود. هر چند H.پیلوری بیشتر با نوع

intestinal همراه است (۳، ۵).

۲-۲ روش های تشخیصی H.پیلوری

جهت تشخیص H.پیلوری از یک سری آزمایشات می توان استفاده کرد. آزمایشات مربوطه را می توان به ۲

گروه تقسیم کرد :

(۱) تست های تهاجمی: که به آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی و نمونه بافتی نیاز دارند و مبتنی بر آنالیز

نمونه ای سلول معده می باشند.

(۲) تست های غیر تهاجمی: که نیاز به نمونه بافتی جهت تشخیص ندارند. (جدول شماره ۱)

➤ آزمون های تهاجمی :

✓ چنانچه آندوسکوپی فوقانی انجام شود، راحت ترین آزمایش مبتنی بر نمونه برداری، تست اوره آز

سریع (Rapid urease Test RUT) است در RUT یک نمونه بزرگ یا ۲ نمونه کوچک بافتی از

آنتروم، در یک ژل حاوی اوره و یک PH detector قرار داده می شود. وجود اوره آز H.پیلوری

از طریق تبدیل اوره به آمونیاک و دی اکسیدکربن باعث تغییر PH و سپس تغییر رنگ محلول می شود. این واکنش اغلب ظرف چند دقیقه روی می دهد، اما ممکن است تا ۲۴ ساعت زمان ببرد.

جدول شماره ۱-۲ آزمایشات مورد استفاده رایج جهت تشخیص H. پیلوری

TABLE 188-1 TESTS COMMONLY USED TO DETECT *HELICOBACTER PYLORI*

Test	Advantages	Disadvantages
Tests Based on Endoscopic Biopsy		
Biopsy urease test	Quick, simple	Some commercial tests not fully sensitive before 24 h
Histology	May give additional histologic information	Sensitivity dependent on experience and use of special stains
Culture	Permits determination of antibiotic susceptibility	Sensitivity dependent on experience
Noninvasive Tests		
Serology	Inexpensive and convenient; not affected by recent antibiotics or proton pump inhibitors to the same extent as breath and stool tests	Cannot be used for early follow-up after treatment; some commercial kits inaccurate, and most less accurate than urea breath test
¹³ C urea breath test	Inexpensive and simpler than endoscopy; useful for follow-up after treatment	Requires fasting; not as convenient as blood or stool tests
Stool antigen test	Inexpensive and convenient; useful for follow-up after treatment; may be useful in children	Stool-based tests are disliked by people from some cultures

✓ هیستولوژی: بررسی هیستولوژیک نمونه های بافتی نمونه برداری شده دقیق است، به شرط آنکه از یک رنگ آمیزی اختصاصی (مثلاً یک رنگ گیمسا تعدیل شده یا سیلور) استفاده شود که رؤیت میکروب H. پیلوری را امکان پذیر نماید.

✓ کشت میکروبیولوژیک: از همه روش ها اختصاصی تر است، اما به علت دشوار بودن جدا سازی میکروب هلیکو باکتر ممکن است غیر حساس باشد و مصارف محدودی دارد.

➤ آزمون های غیر تهاجمی :

✓ دقیق ترین تست، تست تنفسی اوره (urea breath test-UBT) است. در این آزمون ساده، بیمار یک محلول اوره نشانه دار یک ایزوتوپ غیر رادیواکتیو ^{13}C را می نوشد و سپس در یک لوله فوت می کند. چنانچه اوره از H. پیلوری وجود داشته باشد اوره را هیدرولیز می کند و دی اکسید کربن حاصل از آن که نشانه دار است، در نمونه تنفسی کشف می گردد.

✓ تست آنتی ژن مدفوعی : روشی راحت تر و ارزانتر نسبت به UBT است ولی دقت آن در برخی مطالعات کمتر از UBT گزارش شده است.

✓ سرولوژی: ساده ترین آزمون یافتن H. پیلوری سنجش سرولوژی است که سطح IgG اختصاصی در سرم از طریق الیزا یا ایمونوبلات اندازه گیری می شود.

از تست اوره تنفسی، تست آنتی ژن مدفوعی و تست های مبتنی بر نمونه برداری جهت ارزیابی موفقیت درمان می توان استفاده کرد (۱۷).

از بین تمامی تست های ذکر شده، RUT، تستی سریع، آسان و ارزان است که به طور شایع جهت شناسایی H. پیلوری در بالین استفاده می شود. RUT بهترین تستی است که جهت اسکرین در نظر گرفته می شود هر چند gold standard نیست (۱۸).

۳-۲ اندیکاسیون های درمان H.پیلوری

هدف از ریشه کنی عفونت H.پیلوری، بهبود PUD و کاهش خطر کنسر معده است که اندیکاسیون های درمان این عفونت بر اساس گایدلاین های مختلف متفاوت است.

اندیکاسیون های درمان عفونت در بیماران H.پیلوری مثبت شامل :

۱- سابقه یا داشتن کنونی زخم یا زخم دوازدهه با یا بدون عوارض

۲- پس از برداشتن کنسر معده

۳- MALT lymphoma

۴- گاستریت آتروفیک

۵- دیس پپسی

۶- سابقه کنسر معده در فامیل درجه ۱

۷- درخواست بیمار (۱)

طبق گایدلاین Maastricht 2 سال 2002 اندیکاسیون های درمان H.پیلوری به ۲ دسته تقسیم می شوند.

➤ اندیکاسیون هایی که قویاً توصیه می شود (strongly recommend)

➤ اندیکاسیون هایی که پیشنهاد می شود (advised) (۱۹).

TABLE 2. CURRENT GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF *H. PYLORI* INFECTION, ACCORDING TO THE MAASTRICHT 2-2000 CONSENSUS REPORT.*

Indications for which treatment is strongly recommended

Duodenal or gastric ulcer (active or not, including complicated peptic ulcer disease)

MALT lymphoma

Atrophic gastritis

Recent resection of gastric cancer

First-degree relative of patient with gastric cancer

Desire of the patient (after full consultation with the physician)

Indications for which treatment is advised

Functional dyspepsia

Gastroesophageal reflux disease (in patients requiring long-term profound acid suppression)

Use of NSAIDs (*H. pylori* infection and the use of NSAIDs or aspirin are independent risk factors for peptic ulcer disease)†

*Data are from Bazzoli.⁷⁹ MALT denotes mucosa-associated lymphoid tissue, and NSAIDs nonsteroidal antiinflammatory drugs.

†In patients taking NSAIDs, *H. pylori* eradication before NSAID use reduces the incidence of ulcer but is insufficient by itself to prevent recurrent ulcer bleeding in NSAID users at high risk. Eradication of *H. pylori* does not enhance healing of gastric or duodenal ulcers in patients receiving antisecretory therapy who continue to take NSAIDs.

۲-۴ رژیم های درمانی موجود جهت عفونت H. پیلوری

جهت درمان H. پیلوری رژیم های درمانی مختلفی از نظر آنتی بیوتیک و مدت زمان تجویز آنتی بیوتیک در نظر گرفته شده است. رژیم های توصیه شده توسط (American College of Gastroenterology) به عنوان خط اول درمان H. پیلوری در جدول ۳ ذکر شده است (۲۰).

جدول شماره ۳-۲ رژیم درمانی خط اول درمان H. پیلوری طبق ACG

American College of Gastroenterology first-line <i>H. pylori</i> regimens (adult dosing, oral administration)	
Patients who are not allergic to penicillin and have not previously received a macrolide	Standard dose PPI* twice daily (or esomeprazole 40 mg once daily) plus clarithromycin 500 mg twice daily, and amoxicillin 1000 mg twice daily for 10-14 days *
Patients who are allergic to penicillin, and who have not previously received a macrolide or metronidazole or are unable to tolerate bismuth quadruple therapy	Standard dose PPI twice daily, clarithromycin 500 mg twice daily, metronidazole 500 mg twice daily for 10-14 days *
Patients who are allergic to penicillin or failed one course (above) of <i>H. pylori</i> treatment	Bismuth subsalicylate 525 mg four times daily, metronidazole 250 mg four times daily, tetracycline 500 mg four times daily, standard dose PPI* twice daily for 10-14 days ^Δ OR Bismuth subcitrate 420 mg four times daily, metronidazole 375 mg four times daily, tetracycline 375 mg four times daily [◇] , standard dose PPI* twice daily for 10-14 days ^Δ

پس از شناسایی H. پیلوری و ارتباط آن با بیماریهای گوارشی، درمانهای آنتی بیوتیکی زیادی گسترش یافتند که موثر بودن این درمانها به علت مقاومت باکتری و پذیرش پایین بیمار محدود شد.

مقایسه ای که در سال ۲۰۱۰ در اهواز بین چهار پروتکل مختلف ارزیابی ریشه کنی H. پیلوری انجام شد، ۴۰۰ بیمار با عفونت H. پیلوری به صورت راندرم به ۴ گروه تقسیم کردند و رژیم های زیر را تجویز کردند:

گروه ۱) کلاریترومایسین + امپرازول + آموکسی سیلین برای ۱۰ روز

گروه ۲) امپرازول + سیپروفلوکساسین + فورازولیدون برای ۱۰ روز

گروه ۳) امپرازول + بیسموت + آموکسی سیلین + مترونیدازول برای ۴ روز

گروه ۴) امپرازول + بیسموت + تتراسیکلین + مترونیدازول برای ۱۴ روز

و پس از درمان ریشه کنی H.پیلوری با تست تنفسی اوره ارزیابی شد نتایج به دست آمده در گروه ۱: ۹۲٪ ، گروه ۲: ۵۹٪ ، گروه ۳: ۷۵٪ و گروه ۴: ۷۶٪ پاسخ به درمان داشتند. که بهترین رژیم درمانی در گروه اول یعنی رژیم حاوی امپرازول + آموکسی سیلین + کلاریترومایسین بوده است (۲۱).

۲-۵ مطرح شدن گیاهان دارویی و پروبیوتیک در درمان H.پیلوری

رژیم های درمانی مختلفی برای ریشه کنی H.پیلوری در مطالعات بالینی کنترل شده راندم مورد بررسی قرار گرفتند. رژیم درمانی انتخابی باید موثر باشد در حین حال که فاکتورهایی از جمله عوارض جانبی قیمت، تعداد داروها و مدت زمان درمان نیز باید در نظر گرفته شود (۲۲).

در این چهارچوب، مطالعاتی به یافتن روش هایی جهت افزایش سودمندی درمانهای موجود و کاهش عوارض جانبی درمان، کمک کردند. برخی از این مطالعات روی استفاده از پروبیوتیک ها نقش قابل توجه ای را بازی کردند. مطالعات preclinical و آزمایشگاهی، امکانی شدن این رویکرد را نشان داده است. چندین مطالعه ی بالینی نشان داد که تجویز پروبیوتیک ها می تواند باعث کاهش عوارض جانبی، افزایش تحمل درمان و افزایش سودمندی درمان H.پیلوری شود (۲۳).

در سال ۲۰۱۴، احمد قوهار (Ahmad A Gohar) طی مطالعه ای اثر برخی گیاهان دارویی را جهت پروفیلاکسی زخم پپتیک ارزیابی کرد در این مطالعه ۴ گیاه دارویی که به صورت روتین در طب یونانی

برای درمان اختلالات دستگاه گوارش مورد استفاده قرار می گیرد را برای بیماران زخم پپتیک ناشی از ایندومتاسین بررسی کرد و در نهایت نشان داد که برخی گیاهان دارویی دارویی منبعی مقرون به صرفه در دسترس و بدون عوارض جانبی برای اولسر پپتیک هستند (۲۴).

۲-۶ لیکوریس و کاربری های آن

شیرین بیان (لیکوریس) به نام علمی *Glycyrrhiza glabra* L. یکی از گیاهانی است که از دیرباز جهت درمان التهابات معده مورد استفاده قرار می گرفته است (شکل ۴)



شکل شماره ۴- گیاه *Glycyrrhiza glabra* L. (شیرین بیان)

این گیاه در مناطق مختلف ایران به خصوص در جنوب، غرب، مرکز و شمال غرب رویش دارد و محصول جمع آوری شده از این مناطق به صورت گیاه خشک و نیز عصاره های مایع و جامد به کشورهای دیگر صادر می شود (۲۵).

اشکال داروهای گیاهی حاوی شیرین بیان در ایران :

(۱) قرص D-Reglis

(۲) قرص مکیدنی لیکوفاز

(۳) قرص روکشدار گاسترین

قرص D-Reglis که حاوی گیاه شیرین بیان است توسط شرکت دارویی ایران داروک تهیه می شود قرص ها ۳۸۰ mg است که میزان گلیسیریزین آن تا حد کمتر از ۳ درصد کاهش داده شده است (۱۵).

لیکوریس، بیشتر به عنوان داروی ضد اولسر در درمان زخم پپتیک در طب چینی مورد استفاده است. در سال ۲۰۰۲ اثر ضد H. پیلوری لیکوریس در محیط آزمایشگاه مورد بررسی قرار گرفته که نشان داده شد این برگ ها از رشد H. پیلوری جلوگیری می کنند. همچنین اثر ضد H. پیلوری در مقابل گونه های مقاوم به کلاریترومایسین و آموکسی سیلین دارند (۲۶).

در سال ۲۰۱۰ محبوه ایرانی جهت ارزیابی اثر ضد میکروبیال لیکوریس، از کاندیدا آلبکانیس، اشرشیاکولی، سودوموناس آرتوژناس، باسیلوس، کلبسیلا و انتروکوکوس به عنوان ارگانیسم مورد مطالعه استفاده کرد. نتایج مطالعه مبین این بود که برگ و ریشه لیکوریس جهت درمان کاندیدا و باکتری های گرم مثبت موثر است (۲۷).

مشاهده شده است *G. glabra* اثرات ضد میکروبیال علیه چندین باکتری گرم منفی و گرم مثبت از جمله H. پیلوری دارد. علاوه بر این لیکوریس اثرات مفیدی علیه H. پیلوری از طریق خاصیت ضد چسبندگی دارد (۲۸).

۲-۷ مکانیسم عمل شیرین بیان و کاربرد آن در بیماریهای گوارش

مکانسیم های احتمالی متعددی در مورد اثر ضد هلیکو باکتری شیرین بیان مطرح شده است. لیکوریس جهت بهبود زخم معده و دوازدهه، ترکیب ضد آلرژی، ضد هپاتیت کاربرد دارد. لیکوریس آنزیم های کبدی کاهش می دهد و اثر محافظتی جهت کبد دارد که این اثر را از طریق سیتوکین های سیستم ایمنی علیه هپاتوسیت ها و NK (nuclear Factor) – Kappa B که باعث فعال شدن ژن های کدکننده ی سیتوکین های التهابی می شود، اعمال می کند. نادرا این دارو باعث ادم، فشار خون و هیپوکالمی می شود در بیمارانی که دوزهای خیلی بالا مصرف یا طولانی مدت درمان می شوند ممکن است این عوارض دیده شود که مکانیسم این عارضه سودوآلدوسترونسیم ناشی از اثر مهارى لیکوریس روی ۱۱-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز است. افزایش کورتیزون آندروژن ایجاد شده در نتیجه ی آن با رسپتور کورتیکومینرال کلیه ترکیب می شود و باعث ایجاد اثر شبیه به آلدوسترون می شود (۲۹).

شیرین بیان درمان طبیعی برای زخم های گوارشی است. و با موفقیت بالایی برای درمان اولسره های معده و دئودنوم استفاده می شود. شیرین بیان از طریق ترشح ماده ای به نام Secretin باعث محافظت لایه مخاطی معده می شود. از فواید لیکوریس نداشتن تداخل دارویی با درمانهای دیگر است. توصیه می شود لیکوریس در دوز ۵۰۰ - ۷۵۰ میلی گرم، ۲۰ دقیقه قبل از غذا مصرف شود استفاده ی ۶-۸ هفته شیرین بیان، بهترین نتیجه را در بهبود زخم و التهاب داشته است و همچنین باعث جلوگیری از عود زخم می شود (۳۰).

در سال ۲۰۱۵ طی مطالعه ای، بررسی آندوسکوپی روی ۳۲ مورد اولسر مزمن دئودنوم درمان شده با قرص لیکوریس انجام شد که نشان داد زخم مزمن دئودنوم بهبود یافته و نمای مخاطی اغلب نرمال بوده

است. این مطالعه همچنین ذکر کرد که برای بیشترین اثر لیکوریس به نظر می رسد باید در دوزاژ کافی مصرف شود و با معده خالی خوب جویده شود (۳۱).

در سال ۲۰۰۵ اثر باکتریسیدال و ضد چسبندگی علیه هلیکوباکتری پیلوری روی ۲۵ گیاه بررسی شد که از این گیاهان بررسی شده تنها ۷ گیاه اثر باکتریسیدال و ضد چسبندگی علیه H. پیلوری داشتند که از آن جمله G. glabra بود (۳۲).

طی مطالعه *in vitro* که در سال ۲۰۱۲ جهت بررسی اثر ضد هلیکوباکتری شیرین بیان و مکانیسم های احتمالی آن انجام شد، از روش micro broth dilution Agar dilation جهت تعیین MIC شیرین بیان

[MIC: The MIC was defined as the lowest concentration of a drug that completely inhibited the growth on the agar plates]

علیه H. پیلوری استفاده شد و نشان داد که شیرین بیان اثر ضد H. پیلوری دارد و این اثر را احتمالاً از طریق مهار سنتز پروتئین، DNA gyrase و دی هیدروفولات ردوکتاز اعمال می کند (۳۳). اثر شیرین بیان در مهار چسبندگی H. پیلوری به مخاط معده در سال ۲۰۰۹ در مطالعه آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت که نشان داد شیرین بیان به طور معنا داری، چسبندگی H. پیلوری به مخاط معده را مهار می کند. این اثر به علت پلی ساکاریدهای جدا شده از ریشه های شیرین بیان است (۳۴).

پس مکانیسم های اثر شیرین بیان در بهبود PUD به دو دسته می توان تقسیم کرد:

(۱) اثر آن در ترمیم زخم معده و دوازدهه از طریق ترشح ماده ای به نام سکرترین (Secretin) که باعث محافظت لایه مخاطی معده می شود (۳۰).

(۲) اثر ضدباکتریال و ضدچسبندگی علیه باکتری H. پیلوری: اولاً شیرین بیان از طریق مهار سنتز پروتئین باکتری و مهار DNA gyrase و دی هیدروفولات ردوکتاز اثر باکتریسیدال خود را

اعمال می‌کند (۲۲)، دوماً پلی‌ساکاریدهای جدا شده از ریشه‌ی شیرین بیان در مهار چسبندگی H. پیلوری به مخاط معده نقش دارد (۳۴).

Adel M Aly در مطالعه‌ی خود اثر ضد اولسری و ضد التهابی را برای شیرین بیان مطرح کردند. در این مطالعه که اثر ضد اولسری شیرین بیان در مقایسه با فاموتیدین در اولسر ناشی از ایندومتاسین در معده موش سنجیده شده که نشان داد شیرین بیان به اندازه‌ی فاموتیدین موثر است و ترکیب این دو اثر بهتری نیز دارد. (۳۵).

۲-۸ مطالعات بالینی روی شیرین بیان

در مطالعه‌ای که توسط Raveendra و همکارانش جهت بررسی اثر شیرین بیان در بیماران با دیس‌پپسی عملکردی انجام شد، بیماران با تشخیص Functional dyspepsia را به دو گروه تقسیم کردند که به یک گروه پلاسیبو و یک گروه شیرین بیان تجویز کردند پس از یکماه Nepean dyspepsia index در گروه مورد نسبت به گروه شاهد (دریافت کنندگان پلاسیبو) به صورت چشمگیری کاهش یافت و نشان داد که شیرین بیان در درمان Functional dyspepsia موثر است (۳۶).

Parum و همکارانش نیز طی یک کارآزمایی بالینی کنترل شده، بیماران با عفونت H. پیلوری بین ۱۸ تا ۴۵ سال را به دو گروه تقسیم کرد که به یک گروه شیرین بیان با دوز ۱۲۰ mg روزانه برای ۶۰ روز و گروه دیگر پلاسیبو دریافت کردند. در روز صفر، ۳۰، ۶۰ ریشه‌کشی H. پیلوری با تست آنتی ژن مدفوعی^۳ (HPSA) و تست تنفسی کربن نشاندار سنجیده شد که تست HPSA در ۶۰ روز در گروهی که شیرین بیان مصرف کرده بودند در ۵۶ درصد و در گروه پلاسیبو در ۴ درصد منفی شد (۳۷).

³ HPSA helicobacter pylori stool Antigen

در شیراز نیز مطالعه ای توسط مرجان رهنما و همکارانش جهت بررسی اثر شیرین بیان در بهبود زخم پپتیک ناشی از H. پیلوری انجام شد. در این مطالعه ۴۰ بیمار که طی اندوسکوپی زخم پپتیک و عفونت H. پیلوری داشتند را انتخاب و به صورت راندوم به دو گروه تقسیم کردند به یک گروه رژیم استاندارد ۴ دارویی مترونیدازول ۲۵۰ میلی گرم QID^۴ + آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم TDS^۵ + امپرازول ۲۰ میلی گرم BID^۶ + بیسموت ۵۰۰ میلی گرم TDS، تجویز شد و در گروه دیگر نیز با همین رژیم ولی لیکوریس ۲۵۰ میلی گرم TDS جایگزین بیسموت شد. نتایج به دست آمده از این مطالعه ریشه کنی H. پیلوری در گروه اول ۴۵ درصد و در گروه دوم ۷۰ درصد گزارش شده است که از نظر آماری این تفاوت درصد معنا دار بوده و تأیید کننده اثر شیرین بیان در درمان H. پیلوری است (۳۸).

علی مومنی و همکارانش در سال ۲۰۱۴، اثر لیکوریس را نسبت به بیسموت روی ریشه کنی H. پیلوری در بیماران با peptic ulcer disease در بیمارستان هاجر شهرکرد مقایسه کردند. این مطالعه روی ۶۰ بیمار که شکایت درد شکمی یا دیس پپسی که زخم معده یا دئودنوم، گاستریت، دئودنیت در آندوسکوپی فوقانی داشتند، انجام شد و بیماران به صورت راندوم به دو گروه ۳۰ نفره دسته بندی شدند و دو گروه بر اساس سن، جنس، شرح حال مصرف سیگار و زخم پپتیک یکسان شدند. در گروه یک (مورد) بیماران با مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم BID + آموکسی سیلین ۱ گرم BID + امپرازول ۲۰ میلی گرم BID + دی - رلگیس ۳۸۰ میلی گرم BID قرار گرفتند و گروه ۲ (گروه کنترل) تحت درمان با داروهای فوق با جایگزینی بیسموت ۲ قرص BID + به جای دی رلگیس قرار گرفتند. و چهار هفته پس از پایان درمان، در بیماران هر دو گروه درمانی از تست urea breath test جهت ارزیابی ریشه کنی استفاده شد. نتایج

⁴ QID four times daily

⁵ TDS three times a day

⁶ BID twice a day

مطالعه ایشان نشان داد که دوز پایین لیکوریس (به صورت دی - رلگیس ۳۸۰ میلی گرم BID) علیه H.پیلوری در رژیم چهار دارویی می تواند به اندازه ی بیسموت موثر باشد و قابل جایگزین بیسموت می باشد. بین دو گروه مورد مطالعه از نظر دوازدهه، زخم معده، دئودنیت یا گاستریت تفاوتی وجود نداشت و پاسخ به درمان در هر دو گروه مشابه بودند(۳۹).

فصل سوم:

مواد و روش کار

۳-۱ جدول متغیرها

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
رژیم درمانی ضد هلیکو باکتری پلوری	✓				✓		الف) کلاریترومایسین + آموکسی سیلین + امپرازول ب) کلاریترومایسین + آموکسی سیلین + امپرازول + شیرین بیان	
آنتی ژن مدفوعی		✓			✓		نتایج مثبت یا منفی تست آنتی ژن مدفوعی	
سن	✓			✓			سن تقویمی	سال
جنس	✓				✓		به ۲ گروه زن و مرد	
نان اولسردیس پپسی	✓				✓		بر اساس یافته آندوسکوپی به سه دسته اریتم آنتر، اریتم دئودنوم، ندولاریته آنتروم و آندوسکوپی نرمال	
اولسر پپتیک	✓				✓		به صورت نقص مخاطی در سطح به قطر بیش از ۵ میلی متر و با عمقی تا زیر مخاط	
اریتم آنتروم	✓				✓		بر اساس یافته آندوسکوپی	
اریتم دئودنوم	✓				✓		بر اساس یافته آندوسکوپی	
ندولاریته آنتروم	✓				✓		بر اساس یافته آندوسکوپی	
آندوسکوپی نرمال	✓				✓		بر اساس یافته آندوسکوپی	

۳-۲ نوع مطالعه : مطالعه به روش کارآزمایی بالینی (Randomized Clinical Trial) انجام شد.

۳-۳ جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری (Sampling Procedures)

تمامی بیمارانی بالای ۱۶ سال که با شکایت گوارشی فوقانی به درمانگاه گوارش مراجعه و طبق نظر فوق تخصص گوارش اندیکاسیون آندوسکوپی داشتند و طی آندوسکوپی عفونت H.پیلوری با RUT مثبت ثابت شد به شرط نداشتن معیارهای زیر وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه: تمامی بیمارانی که طی آندوسکوپی تست اوره آز سریع مثبت داشته باشند به شرط نداشتن شرایط زیر وارد مطالعه شدند:

- (۱) حاملگی
- (۲) مصرف PPI یا بیسموت طی یکماه اخیر
- (۳) خونریزی معده یا هر گونه عارضه PUD
- (۴) مصرف الکل یا مواد مخدر
- (۵) بیماری مزمن پیشرفته شامل: دیابت، فشارخون، سیروز، سکته مغزی و بیماری عروق کرونر
- (۶) تومورهای معده

معیارهای خروج از مطالعه:

- (۱) عدم تمایل به ادامه درمان
- (۲) عدم تکمیل دوره درمان
- (۳) در مدت درمان و پیگیری ابتلا به بیماری که نیاز به مصرف آنتی بیوتیک دیگر یا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی باشد

برای اینکه تورش در انتخاب شرکت کننده ها وجود نداشته باشد Random allocation به روش

Balanced Block Random انجام شد. نحوه ی انتخاب به این صورت است که بلوکهایی بر اساس

جدول اعداد تصادفی کنار هم گذاشته شد:

AABB (۱)

ABAB (۲)

BBAA (۳)

ABBA (۴)

BAAB (۵)

BABA (۶)

A گروه شاهد و B گروه مداخله بود که مطابق جدول اعداد تصادفی ۶ بلوک فوق چیده شدو به ترتیب بالا بیماران وارد مطالعه شدند.

با توجه به مطالعات انجام شده در این زمینه و طبق فرمول زیر حجم نمونه در هر گروه ۶۰ تا محاسبه شد.

$$n = \frac{2 \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 \times \bar{P} \times (1 - \bar{P})}{(P_1 - P_2)^2} = X$$

$$n = \frac{2 \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 \times 0.57 \times 0.43}{(0.7 - 0.45)^2} = 63$$

$$\bar{P}: 0.57, \quad 1 - \alpha = 95\%, \quad 1 - \beta = 80\%, \quad P_1 = 0.7,$$

$$P_2 = 0.45, \quad (38) \text{ براساس رفرانس براساس}$$

۳-۴ مکان و زمان انجام مطالعه

مرکز آموزشی درمانی ولایت قزوین، بخش آندوسکوپی

سال ۱۳۹۴ (May- Dec 2015)

۳-۵ روش اجرای طرح

قبل از شروع مطالعه اطلاع رسانی از طریق فرم مربوطه (پیوست شماره ۱) انجام شد. در این مطالعه افراد بالای ۱۶ سال که با شکایت علایم گوارشی تحت آندوسکوپی قرار گرفته و عفونت هلیکوباکتر در آنها با RUT(Rapid urease test) مثبت، تأیید شد، و پس از اخذ رضایت نامه کتبی (پیوست شماره ۲) وارد مطالعه شده است. و بیماران به دو گروه تقسیم شدند که گروه کنترل (A) تحت درمان با رژیم استاندارد ۳ دارویی شامل آموکسی سیلین 1 g BID + کلاریترومایسین 500mg BID + امپرازول 20mg BID قرار گرفتند. و گروه مداخله (B) تحت درمان با رژیم فوق به اضافه قرص D-Reglis BID قرار گرفتند.

مدت درمان برای دو گروه جهت آنتی بیوتیک ها و لیکوریس دو هفته و جهت امپرازول ۴ هفته است. و دو هفته پس از اتمام دوره ی درمان (هشت هفته پس از شروع درمان)، جهت ارزیابی اثربخشی درمان، بیماران با تست آنتی ژن مدفوعی با کیت Stool H.pylori Ag ACON Biotech,ltd,china دارای تاییدیه ce و تحت نظارت uk از نظر ریشه کنی هلیکوباکتر بررسی شدند. داده های به دست آمده در فرم ثبت داده های خام (پیوست ۲) ثبت می شود.

۳-۶ روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها

جمع‌آوری داده‌ها با استفاده فرم اطلاعات خام (پیوست ۳) انجام گرفت که توسط فوق تخصص گوارش و اطلاعات توسط رزیدنت داخلی پر شد. پس از جمع آوری داده ها، یافته ها در قالب جداول آماری، نمودار و شاخص های عددی ارائه گردید. برای تحلیل داده‌ها سطح معنی داری ۵ درصد در نظر گرفته شد. این مطالعه توسط کتبه اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین تایید شد.

همچنین در مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی های بالینی ایران (Irct-Iranian Registry of Clinical Trial) ثبت شد. (Irct Registration Number: IRCT2014061718124N1)

آنالیز داده ها با استفاده از بسته نرم افزار SPSS ver.19 و متغیرهای دموگرافیک با درصد و میانگین و X^2 بین دو گروه مقایسه شد و بقیه متغیر ها با chi-square آنالیز شد.

۳-۷ محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات

یکی از محدودیت‌های اجرایی طرح نحوه پیگیری بیماران از نظر تبعیت از رژیم درمانی و نیز زمان انجام تست نهایی از نظر ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری است که برای حل آن به صورت تلفنی نیز در موعدهای مقرر پیگیری انجام گرفت.

۳-۸ ملاحظات اخلاقی (Ethical Review):

- (۱) بیماران بر اساس اندیکاسیون که دارند آندوسکوپی شدند و در صورت مثبت بودن از نظر عفونت وارد مطالعه شدند بنابراین هیچ هزینه و اقدام اضافه ای از نظر آندوسکوپی به بیمار تحمیل نشد.
- (۲) از تمامی بیماران پس از توضیحات لازم فرم رضایت نامه پر شد.
- (۳) ملاحظه اخلاقی مهم در مورد این طرح فراهم آوردن درمان لازم برای بیماران تشخیص داده شده مبتلا به هلیکوباکتریلوری است که با توجه به اینکه هر دو گروه درمان لازم و استاندارد جهت

عفونت هلیکوباکتریلوری را دریافت میکنند، پس هیچ آسیبی از نظر عدم دریافت درمان مناسب به بیمار نرسید.

۴) جهت اینکه هزینه ی اضافه تر به بیمار تحمیل نشود تمامی بیماران گروه B قرص D-Reglis به صورت رایگان در اختیارشان قرار گرفت.

۵) ملاحظه اخلاقی دیگر آسیب ندیدن بیماران مورد مطالعه از درمان افزوده شده توسط پژوهشگران است که در این زمینه نیز با توجه به انجام مطالعات قبلی و نیز گیاهی بودن درمان و حذف افرادی که احتمال عوارض شیرین بیان در آنها بیشتر (بیماری های قلبی و فشار خون و حاملگی) است، مشکلات به حداقل رسانده شد .

فصل چهارم:

نتایج و یافته ها

از بین یکصدویست بیماری که وارد مطالعه شدند، صد و ده نفر طول درمان را به طور کلی رعایت و پیگیری به موقع داشتند. از این تعداد بیمار که مطالعه را تا پایان ادامه دادند، ۵۴ بیمار در گروه درمانی مداخله (کلاریترومایسین + آموکسی سیلین + امپرازول + دی.رگلیس = CAOL^۷) و ۵۶ بیمار جزء گروه درمانی شاهد (کلاریترومایسین + آموکسی سیلین + امپرازول = CAO^۸) بودند.

Schematic representation گروه های مورد مطالعه در شکل شماره ۵ نمایش داده شده است.

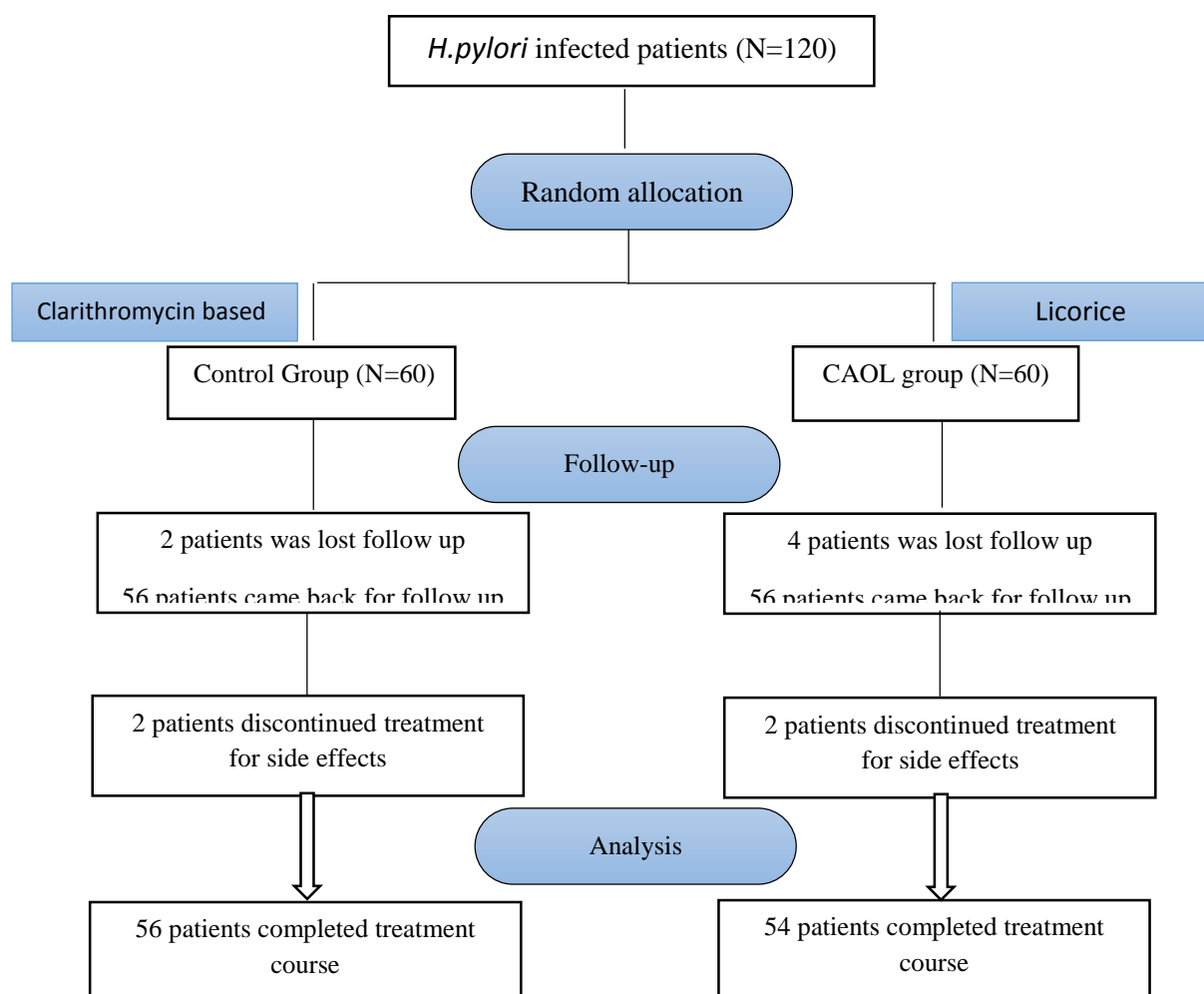


Figure 5. Schematic representation of studied groups

^a Control Group: Clarithromycin + Amoxicillin + Omeprazole regimen

^b Intervention Group: licorice adding to previous regimen

^۷ . CAOL: Clarithromycin + Amoxicillin + Omeprazole + Licorice

^۸ . CAO: Clarithromycin + Amoxicillin + Omeprazole

گروه مداخله و شاهد از نظر پارامترهای دموگرافیک سن و جنس مشابه بودند. میانگین سنی در گروه مداخله ۳۸/۸ سال بود و در گروه شاهد ۴۰/۱ سال بود که اختلاف در گروه از نظر آماری معنادار نبود.

(جدول شماره ۴-۱)

جدول شماره ۴-۱: مقایسه ۲ گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) به تفکیک سن

P value	t-test for Equality of Means	سن		گروه درمان
		انحراف معیار	میانگین سنی	
۰/۵۶	۰/۶	۱۰/۹	۳۸/۸	گروه مداخله (CAOL)
		۱۰/۴	۴۰/۱	گروه شاهد (CAO)

از نظر جنسیت گروه مداخله شامل ۳۶ بیمار زن و ۲۴ بیمار مرد بود که در مقایسه با گروه شاهد که ۳۴ زن و ۲۶ بیمار مرد بودند، مشابه بودند. (جدول شماره ۲-۴)

با توجه به احتمال این که سطح تحصیلات بیماران در حیطه‌ی پذیرش و رعایت صحیح دستورات دارویی ممکن است نقش داشته باشد، جهت حذف این فاکتور به عنوان فاکتور مداخله‌گر، دو گروه از نظر سطح تحصیلات همسان شدند. سطح تحصیلات به صورت ۴ سطح بی‌سواد، زیردیپلم، دیپلم و دانشگاهی تعریف شد که توزیع بیماران در دو گروه مداخله و شاهد به تفکیک سطح تحصیلات در جدول شماره ۲-۴ مشاهده می‌نمایید که با توجه به $P\text{-Value}:0.52$ (بالای ۰/۰۵) تفاوتی معنادار از نظر آماری بین دو گروه وجود ندارد.

جدول شماره ۲-۴: مقایسه دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) به تفکیک جنس و سطح تحصیلات

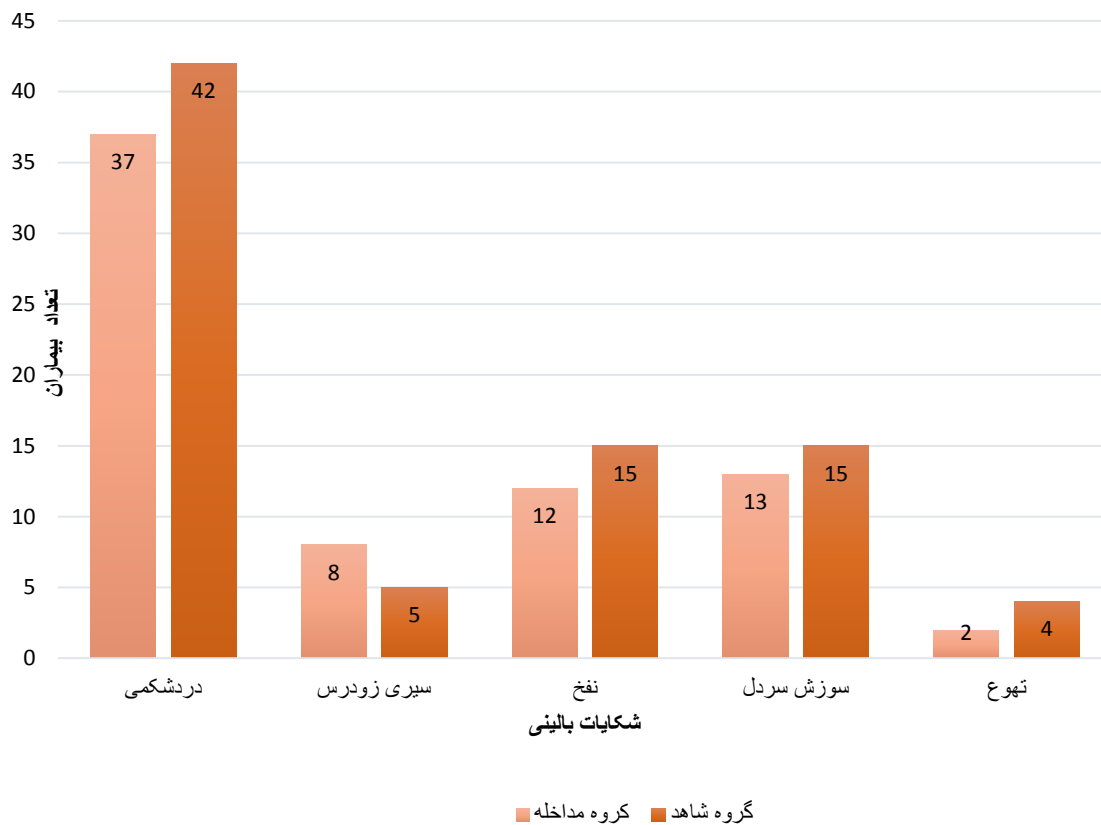
P value	Pearson Chi-Square	گروه شاهد (CAO)		گروه مداخله (COAL)		متغیر	
		درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۸۲	۰/۰۵۱	۵۶/۶٪	۳۴	۶۰٪	۳۶	زن	جنسیت
		۴۳/۴٪	۲۶	۴۰٪	۲۴	مرد	
۰/۵۲	۱/۳۳	۸/۳٪	۵	۶/۶٪	۴	بی سواد	سطح تحصیلات
		۲۸/۳٪	۱۷	۲۸/۳٪	۱۷	زیر دیپلم	
		۳۳/۳٪	۲۰	۴۰٪	۲۴	دیپلم	
		۳۰/۱٪	۱۸	۲۵/۱٪	۱۵	تحصیلات دانشگاهی	

برای تمام بیماران شکایتهای بالینی اولیه که منجر به مراجعه به کلینیک گوارش و انجام آندوسکوپی شده بود ثبت شد. شکایتهای بالینی بیماران شامل درد شکمی، نفخ، سوزش سر دل، سیری زودرس و تهوع بوده است. نوع شکایت بالینی بین بیماران دو گروه مداخله و شاهد تفاوت قابل ملاحظه نداشت که در جدول ۳-۴ داده‌های مربوط به شکایت بالینی بین بیماران دو گروه مداخله و شاهد نمایش داده شده است و در نمودار ۱-۴ مقایسه را مشاهده می‌نمایید.

جدول شماره ۳-۴: مقایسه شکایات بالینی بیماران بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی)

P value	Pearson Chi-Square	گروه شاهد		گروه مداخله		شکایت بالینی
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۴۴۲	۰/۸۹۵	۷۰٪	۴۲	۶۱/۷٪	۳۷	درد شکم
۰/۵۵۸	۱/۹۲	۸/۳٪	۵	۱۳/۳٪	۸	سیری زودرس
۰/۶۶۲	۰/۳۱	۲۵٪	۱۵	۲۰/۰٪	۱۲	نفخ
۰/۸۲۹	۰/۱۱۸	۲۵٪	۱۵	۲۱/۷٪	۱۳	سوزش سر دل
۰/۶۷۹	۰/۶۳۱	۶/۷٪	۴	۳/۳٪	۲	تهوع

نمودار ۱-۴: مقایسه شکایت های بالینی بیماران بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی)



شایع ترین شکایت بالینی در هر دو گروه مورد مطالعه درد شکمی و با ارجعیت اپیگاستر بود، که ۳۷

بیمار از کل ۶۰ بیمار گروه مداخله یعنی ۶۱/۷ درصد از درد اپیگاستر شاکی بودند و در گروه شاهد نیز ۴۲

بیمار از کل ۶۰ بیمار ۷۰ درصد نیز این شکایت را داشتند.

نادرترین شکایت بالینی در گروه مداخله و در گروه شاهد حالت تهوع بوده است که ۳/۳ درصد بیماران

مداخله از حالت تهوع بیماران شاکی بودند.

بیماران هر گروه درمانی پس از انجام آندوسکوپی براساس یافته‌ی آندوسکوپی و علائم از نظر تشخیص نهایی به ۲ دسته: ۱- بیماران دارای زخم (PUD)^۹ و ۲- بیماران بدون زخم (NUD)^{۱۰} تقسیم شدند. بیمارانی که در آندوسکوپی زخم دوازدهه و یا زخم معده داشتند، جزء PUD ارزیابی شدند. بیمارانی که در آندوسکوپی یافته‌هایی دیگر به جز زخم از جمله اریتم آنتروم، اریتم دئودنوم، ندولاریتی آنتروم یا آندوسکوپی نرمال داشتند، جزء دسته NUD طبقه‌بندی شدند. مقایسه توزیع بیماران دو گروه بر اساس یافته‌ی آندوسکوپی در جدول ۴-۴ نمایش داده شده است که توزیع یافته‌های آندوسکوپی بین دو گروه درمانی مداخله و شاهد تفاوت معنا داری از نظر آماری نداشته و مشابه بودند.

از بین یافته‌های آندوسکوپی، شایع‌ترین یافته اریتم آنتروم در هر دو گروه بود. در گروه مداخله ۲۹ نفر از کل ۶۰ بیمار اریتم آنتروم داشتند یعنی ۴۸/۳ درصد کل بیماران گروه مداخله اریتم آنتروم داشتند که در مقایسه با گروه شاهد که ۵۵/۳ درصد بیماران اریتم آنتروم داشتند تفاوت معناداری از نظر آماری نداشتند. پس از اریتم آنتروم، زخم دوازدهه شایع‌ترین یافته آندوسکوپی در دو گروه مداخله و شاهد بود که ۳۳/۳ درصد از بیماران گروه مداخله و ۳۰ درصد بیماران گروه شاهد طی آندوسکوپی زخم دوازدهه داشتند.

^۹ . PUD: Peptic Ulcer Disease

^{۱۰} . NUD: non Ulcer Dyspepsia

جدول شماره ۴-۴: مقایسه یافته های آندوسکوپی بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی

شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی)

P value	Pearson Chi-Square	گروه شاهد		گروه مداخله		یافته آندوسکوپی	
		درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۸۴۵	۰/۶۹۵	%۳۰	۱۸	%۳۳/۳	۲۰	زخم دوازدهه	بیماری پپتیک اولسر
۰/۶۷۹	۰/۴۰۲	%۳/۳	۲	%۶/۷	۴	زخم معده	
۰/۷۱۵	۰/۵۴۸	%۵۵/۳	۳۲	%۴۸/۳	۲۹	اریتم آنتروم	دیس پپسی بدون زخم
۰/۷۶۲	۰/۵۴۳	%۸/۳	۵	%۱۱/۷	۷	ندولاریتی آنتروم	
۰/۶۷۹	۰/۴۰۲	%۳/۳	۲	%۴/۶	۴	اریتم دوازدهه	
۱/۰۰	۰/۷۸۳	%۱۳/۳	۸	%۱۱/۷	۷	نرمال آندوسکوپی	

پاسخ به درمان یا ریشه‌کنی عفونت H.پیلوری براساس تست آنتی‌ژن مدفوعی H.پیلوری (HPSA) سنجیده شد. بدین صورت که تست آنتی‌ژن مدفوعی H.پیلوری منفی در پایان دوره‌ی درمان به معنای ریشه‌کنی H.پیلوری و پاسخ به درمان ارزیابی شد.

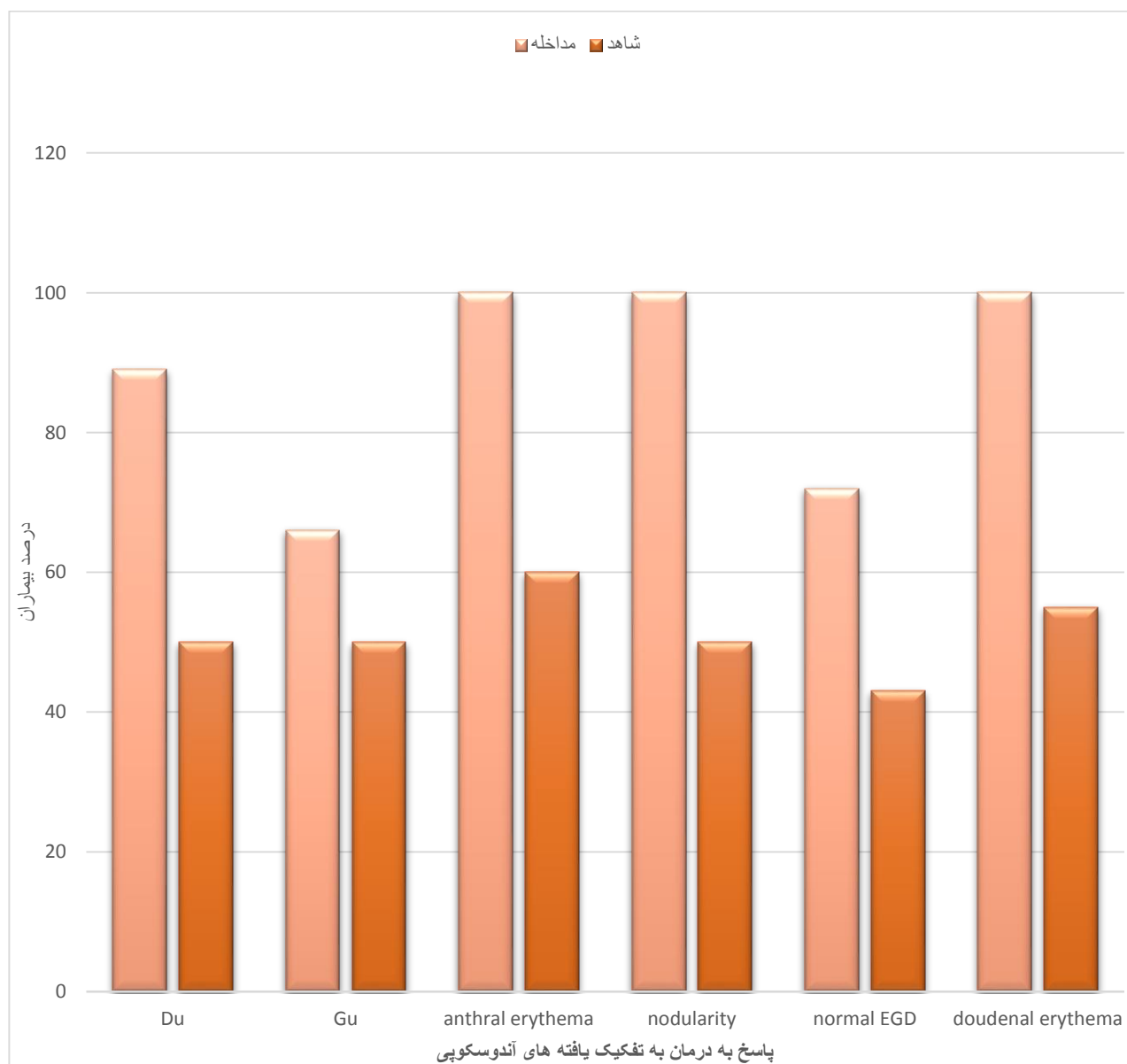
ابتدا HSPA منفی (پاسخ به درمان) بین دو گروه مداخله و شاهد براساس یافته‌های آندوسکوپی محاسبه و مقایسه شد که نتایج آنالیز داده‌ها در جدول ۴-۵ و نمودار ۴-۲ مشاهده می‌نمایید که پاسخ به درمان (Negative HSPA) در تمامی یافته‌های آندوسکوپی در گروه مداخله (CAOL) بیشتر از گروه شاهد (CAO) بود به جز گروه اریتم آنتروم که بین دو گروه درمانی مشابه بود.

ولی تفاوت HSPA منفی یا همان پاسخ به درمان بین دو گروه مداخله و شاهد، از نظر آماری معنادار معنادار بود. در گروه مداخله ۸۳/۳ درصد بیماران پاسخ به درمان داشتند ولی در گروه شاهد ۶۲/۵ درصد بیماران به درمان داشتند که این تفاوت با **P.Value = 0.018** از نظر آماری معنادار بود.

جدول شماره ۵-۴: پاسخ به درمان بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) بر اساس یافته ی آندوسکوپی

P value	Pearson Chi-Square	تست آنتی ژن مدفوعی منفی (پاسخ به درمان) در گروه شاهد		تست آنتی ژن مدفوعی منفی (پاسخ به درمان) در گروه مداخله		یافته آندوسکوپی	
		درصد	تعداد	درصد	تعداد		
*۰/۰۲	۰/۰۱۰	%۵۰	۷	%۸۹	۱۷	زخم دوازدهه	بیماری پپتیک اولسر
۱/۰۰۰	۰/۷۰۹	%۵۰	۱	%۶۶/۷	۲	زخم معده	
۰/۷	۰/۵۵۵	%۷۱	۲۲	%۷۷/۸	۲۱	اریتم آنتروم	دیس پیسی بدون زخم
۰/۴	۰/۱۱۴	%۶۰	۳	%۱۰۰	۵	ندولاریتی آنتروم	
۱/۰۰۰	۲/۴۸	%۵۰	۱	%۱۰۰	۲	اریتم دوازدهه	
۰/۵۹	۰/۲۸	%۴۲/۵	۳	%۷۱/۴	۵	نرمال آندوسکوپی	

نمودار ۲-۴: مقایسه پاسخ به درمان بین دو گروه درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) بر اساس یافته‌ی آندوسکوپی



میزان ریشه‌کنی H.پیلوری در بیماران دارای زخم پپتیک و بیماران بدون زخم بین دو رژیم درمانی مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) آنالیز شد که نتایج آنالیز را در جدول ۶-۴ مشاهده می‌نمایید.

جدول ۶-۴ مقایسه پاسخ به درمان بین دو گروه مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) بر اساس داشتن زخم (PUD) یا نداشتن زخم (NUD)

P value	کل بیماران درمان شده	HPSA (پاسخ به درمان) گروه شاهد		کل بیماران درمان شده	HPSA ^a (پاسخ به درمان) گروه مداخله		تشخیص بالینی
		مثبت تعداد..%	منفی تعداد..%		مثبت تعداد..%	منفی تعداد..%	
۰/۱۸۶	۴۰ (%۱۰۰)	۱۳ (%۳۲/۵)	۲۷ (%۶۷/۵)	۳۴ (%۱۰۰)	۶ (%۱۷/۶)	۲۸ (%۸۲/۴)	دیس پپسی بدون زخم
* ۰/۰۳	۱۶ (%۱۰۰)	۸ (%۵۰)	۸ (%۵۰)	۲۰ (%۱۰۰)	۳ (%۱۵)	۱۷ (%۸۵)	بیماری پپتیک اولسر
* ۰/۰۱۸	۵۶ (%۱۰۰)	۲۱ (%۳۷/۵)	۳۵ (%۶۲/۵)	۵۴ (%۱۰۰)	۹ (%۱۶/۷)	۴۵ (%۸۳/۳)	کل بیماران

^a Helicobacter pylori stool antigen

* Significant level was < 0.05

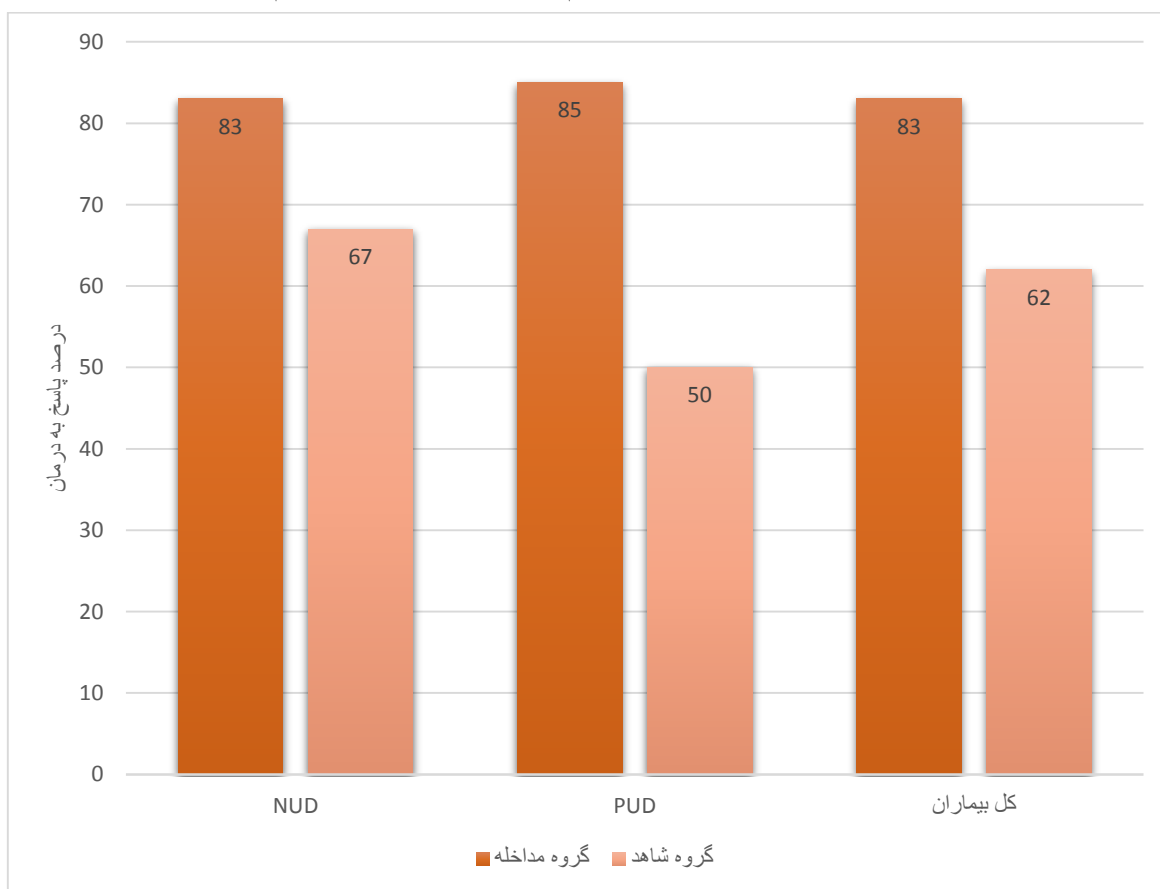
همان طور که مشاهده می‌نمایید، در بیماران غیراولسری (NUD) گروه مداخله ۸۲/۴ درصد (۲۸ بیمار

از ۳۴ بیمار) بیماران تست HPSA منفی داشتند که در مقایسه با بیماران غیراولسری گروه شاهد که ۶۷/۵

درصد (۲۷ بیمار از ۴۰ بیمار) تست HPSA منفی داشتند، پاسخ به درمان بیشتری داشتند ولی این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود.

ولی در گروه اولسری‌ها، در بیماران اولسری گروه مداخله ۸۵ درصد پاسخ به درمان داشتند که در مقایسه با بیماران PUD گروه شاهد ۵۰ درصد پاسخ به درمان داشتند با $P\text{-Value} = 0.03$ از نظر آماری به صورت معنادار بود. به طور کلی در گروه مداخله (CAOL) از مجموع کل بیماران ۸۳/۳ درصد پاسخ به درمان داشتند و در گروه شاهد (رژیم درمانی CAO) ۶۲/۵ درصد پاسخ به درمان داشتند که در گروه مداخله بیشتر بوده است و از نظر آماری با $P\text{-Value} = 0.018$ معنادار بوده است (نمودار ۳-۴).

نمودار ۳-۴: مقایسه پاسخ به درمان بین دو گروه مداخله (رژیم حاوی شیرین بیان) و شاهد (رژیم استاندارد سه دارویی) بر اساس داشتن زخم (PUD) یا نداشتن زخم (NUD)



فصل پنجم:

بحث و نتیجه گیری کلی و پیشنهادات

این مطالعه با هدف مقایسه رژیم درمانی سه دارویی سه دارویی + قرص دی‌رگلیس = "CAOL" و رژیم استاندارد سه دارویی = CAO در قزوین (ایران) انجام شد.

طی چند دهه‌ی اخیر مطالعات زیادی جهت تعیین اندیکاسیون درمان و رژیم درمانی عفونت H.پیلوری انجام شده است. ولی با توجه به این که H.پیلوری فاکتور خطر عمده جهت اختلالات گوارشی محسوب می‌شود، اغلب گایدلاین‌ها توصیه می‌کنند که همه‌ی بیماران با عفونت H.پیلوری بدون در نظر گرفتن پی‌آمد بالینی آن درمان شوند. ریشه‌کنی عفونت H.پیلوری نه تنها از اختلالات بالینی ناشی از آن جلوگیری می‌کند بلکه انتشار آن را نیز محدود می‌کند (۴۰).

نوع توصیه و تاکید به درمان عفونت H.پیلوری در سندرم‌های بالینی مختلف ناشی از آن طبق گایدلاین‌ها متفاوت است. در زخم گوارشی ناشی از عفونت H.پیلوری، درمان قویاً توصیه می‌شود (strong recommend) ولی در بیماران دیسپپسی که همزمان عفونت H.پیلوری دارند، درمان عفونت پیشنهاد می‌شود (advise) (۱۹).

که نشان‌دهنده‌ی متفاوت بودن نقش H.پیلوری در این دو سندرم بالینی است.

طی این مطالعه با توجه به آخرین گایدلاین ACG، در این مطالعه تمامی بیماران با عفونت H.پیلوری چه دارای زخم گوارشی (PUD) و چه بدون زخم (NUD) را تحت درمان قرار داده شد.

اگرچه رژیم‌های مختلفی جهت درمان عفونت H.پیلوری در دسترس است ولی میزان موفقیت این رژیم‌ها به علت شیوع بالای مقاومت آنتی‌بیوتیکی پایین است و هنوز رژیم مؤثر جهت عفونت H.پیلوری مورد بحث است. با توجه به تمایل مردم به گیاهان دارویی طی چند دهه‌ی اخیر، استفاده از گیاهان دارویی جهت درمان عفونت H.پیلوری و مکانیسم اثر آن‌ها مطالعات زیادی صورت گرفته است. طی مطالعات Preclinical، لیکوریس (شیرین بیان) به عنوان دارا بودن اثر علیه H.پیلوری گزارش شده است (۲۶، ۳۳).

مطالعات Preclinical مکانیسم‌ها و اثرات مفید مختلفی جهت شیرین بیان در درمان اختلالات گوارشی مطرح کرده است که از جمله نقش آن در ترمیم زخم دئودنوم (۳۱، ۳۰)، عفونت H. پیلوری (۳۲)، (۳۳، ۳۴) و دیس‌پپسی فانکشنال (۳۶) می‌باشد.

دوز مورد استفاده از شیرین بیان در مطالعات اندک بالینی که تاکنون انجام شده، متفاوت است.

Parum جهت درمان بیماران دیس‌پپسی با عفونت H. پیلوری از دوره‌ی دو ماهه شیرین بیان با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم روزانه استفاده کرد (۳۷). رهنما از شیرین بیان با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم، سه بار در روز در بیماران PUD با عفونت H. پیلوری (۳۸) و علی‌مؤمنی از قرص دی.رگلیس ۳۸۰ میلی‌گرم دو بار در روز استفاده کرد (۳۹).

طی این مطالعه جهت ارزیابی دقیق و مقایسه بدون تورش در تمام بیماران گروه مورد قرص دی.رگلیس ۳۸۰ میلی‌گرم (قرص ارزان و در دسترس) و با دوز حداقل ۳۸۰ میلی‌گرم دو بار در روز استفاده شد که مشابه دوزی بوده که در مطالعات مشابه انجام شده در ایران (۳۸ و ۳۹) انتخاب شد.

جهت ارزیابی پاسخ به درمان بیماران از تست HPSA استفاده شد. انتخاب این تست با توجه به ارزان‌تر بودن، عدم نیاز به ماده‌ی رادیواکتیو و دقت تقریباً معادل قسمت ^{۱۱}UBT (گلد استاندارد) انجام گرفت. همچنین طی مطالعه بالینی که Parum انجام شد و ریشه‌کنی H. پیلوری را با دو روش HSPA و UBT سنجید، نشان داد که نتایج این دو تست تفاوت آماری با هم ندارند (۳۷).

در مطالعه ما میزان ریشه‌کنی عفونت H. پیلوری در گروه مداخله ۸۳/۳ درصد و در گروه شاهد ۶۲/۵ درصد بود که میزان ریشه‌کنی در گروه مورد ۲۱ درصد بیشتر از گروه شاهد بود. و این تفاوت از نظر آماری

^{۱۱} . UBT: Urea Breath Test

معنادار بوده است ($P.\text{Value} = 0.018$). و درصد ریشه‌کنی در گروه مداخله در حد انتظار از یک رژیم قابل قبول خط اول یعنی بالای ۸۰ درصد بود ولی در گروه شاهد کمتر از این حد بود.

در زیر گروه بالینی PUD، درصد ریشه‌کنی عفونت H.پیلوری در گروه مداخله ۸۵ درصد و در گروه شاهد ۵۰ درصد بود که این تفاوت از نظر آماری با $P.\text{Value} = 0.03$ معنادار بوده است که این نتایج مطابق با نتیجه‌ای است که مرجان رهنما در بررسی اثر شیرین بیان در بهبود زخم سپتیک ناشی از H.پیلوری انجام داد. رهنما در مطالعه‌ی خود رژیم ۴ دارویی آموکسی سیلین + امپرازول + مترونیدازول + بیسموت را با رژیم درمانی ۴ دارویی با جایگزینی شیرین بیان با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم به جای بیسموت مقایسه کرد که ریشه‌کنی H.پیلوری در گروه اول ۴۵ درصد و در گروه دوم ۷۵ درصد گزارش کرد که این تفاوت از نظر آماری معنادار بوده است (۳۸).

ولی علی مؤمنی که در شهرکرد مطالعه‌ای روی بیماران دیس‌پپسی با عفونت H.پیلوری انجام دادند. بیماران گروه شاهد را تحت درمان رژیم ۴ دارویی فوق و گروه مداخله را تحت درمان رژیم ۴ دارویی با جایگزینی قرص دی رگلیس به جای بیسموت داد و نتایج ریشه‌کنی در گروه مداخله و شاهد تفاوتی با هم نداشتند (۳۹). به نظر می‌رسد علت اصلی تفاوت نتیجه مطالعه رهنما و مؤمنی، تفاوت در بیماران مورد مطالعه بوده است.

در مطالعه رهنما بیماران مورد مطالعه PUD ها بودند ولی در مطالعه‌ی مؤمنی بیماران مورد مطالعه دیس‌پسی بودند که از نظر اولسر و گاستریت دو گروه مطالعه اش مشابه بودند. نتایج مطالعه‌ی ما نیز منطبق با نتایج این دو مطالعه قبلی می باشد. طی مطالعه‌ی ما، میزان ریشه‌کنی در بیماران PUD در گروه مداخله بود که به طور معناداری بیشتر از بیماران PUD گروه شاهد بوده است که مطابق با نتیجه‌ی رهنما در شیراز بود. همچنین در مطالعه‌ی ما در بیماران دیس‌پپسی بدون زخم، میزان ریشه‌کنی H.پیلوری در گروه دریافت

کننده شیرین بیان، ۸۲ درصد و در گروه شاهد ۶۷ درصد بود که از نظر آماری این تفاوت معنادار نبوده و پاسخ به درمان بین دو گروه در بیماران NUD مشابه بود که این نتایج مشابه نتایجی است که مؤمنی در مطالعه‌ی خود بیان کرده است.

در واقع مطالعه‌ی ما، نشان داد که شیرین بیان در درمان عفونت H.پیلوری در بیماران PUD موثر است. و اضافه کردن آن را به رژیم درمانی ۳ دارویی نسبت به رژیم ۳ دارویی خط اول توصیه می‌کند. که مؤید نتایج مطالعات آزمایشگاهی و بالینی در مورد نقش H.پیلوری در بیماران PUD با عفونت H.پیلوری بود. به نظر می‌رسد دوز پایین شیرین بیان BID/380 mg، در درمان PUD ناشی از H.پیلوری مؤثرتر از NUD همراه با عفونت H.پیلوری است.

با توجه به اینکه H.پیلوری عامل کم اهمیتی در ایجاد دیس پپسی بدون زخم است. احتمالاً اثر لیکوریس در درمان دیس پپسی متفاوت از اثر آن در درمان PUD ناشی از H.پیلوری است. به نظر می‌رسد مکانیسم لیکوریس در دیس پپسی بدون زخم علاوه بر اثر ضد میکروبیال آن در عفونت H.پیلوری، اثر ضد التهابی لیکوریس نیز می‌باشد (۳۵).

جنبه‌ی مورد بحث دیگری که در مورد دیس پپسی بدون زخم (NUD) و نقش شیرین بیان در درمان این دسته از بیماران اهمیت دارد، مدت زمان تجویز شیرین بیان است.

در مطالعه بالینی Raveendra که اثر شیرین بیان را در درمان Functional dyspepsia نسبت به پلاسیبو سنجیده شد. گروه دریافت کننده شیرین بیان پس از تجویز یک ماه دارو، nepean dyspepsia index پایین‌تری نسبت به گروه پلاسیبو داشتند (۳۶).

در مطالعه‌ی بالینی دیگری که بیماران دیس پیسی با عفونت H پیلوری را مورد مطالعه قرار دادند، طی این مطالعه که Parum انجام داد، شیرین بیان با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم برای ۶۰ روز تجویز شد و پاسخ به درمان نسبت به پلاسیو در روز صفر / ۳۰ و ۶۰ مطالعه با HSPA سنجیده شد که نتایج نشان داد در دوز ۶۰، تست HSPA در گروه مصرف‌کننده‌ی شیرین بیان در ۵۶ درصد و در گروه پلاسیو ۴ درصد منفی شد که تفاوت از نظر آماری معنادار بوده است (۳۷).

با توجه به بحث فوق می‌توان نتیجه گرفت که در بیماران PUD با عفونت H پیلوری، اضافه کردن شیرین بیان (دی رگلیس ۳۸۰ میلی‌گرم / BID) به رژیم درمانی استاندارد ۳ دارویی (بر پایه کلاریترومایسین) به صورت چشم‌گیری پاسخ به درمان را افزایش می‌دهد و این امر با توجه تحمل خوب بسیار قیمت پایین و عارضه‌ی جانبی کم در این دوز توصیه می‌شود.

ولی در بیماران NUD با عفونت H پیلوری که در حال حاضر درمان عفونت در این گروه از بیماران نیز توصیه می‌شود، شیرین بیان به مدت طولانی‌تری توصیه می‌شود (یک یا دو ماه) که جهت بیان محکم‌تر و مستندتر جمله‌ی آخر توصیه می‌شود مطالعه بالینی راندوم شده با تجویز مدت زمان بیشتر (مثلاً ۱ یا ۲ ماه) شیرین بیان روی جامعه‌ی بیماران NUD در مقایسه با رژیم‌های استاندارد موجود طراحی شود.

پیشنهادهای:

۱. طراحی مطالعه‌ی ای با مدت زمان تجویز طولانی تر لیکوریس در بیماران NUD با عفونت

H پیلوری

۲. طراحی مطالعه‌ی ای با اهداف ثانویه جهت بررسی عوارض درمان توسط بیماران و عود عفونت

و اولسر

فصل ششم:

فهرست منابع

1. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. Helicobacter pylori in developing countries. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2011;20(3):299–304.
2. Montalban C, Castrillo JM, Abaira V, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. Annals of Oncology. 1995;6(4):355–362. [PubMed]
3. Guadalupe Ayala, Wendy Itzel Escobedo-Hinojosa, Carlos Felipe de la Cruz-Herrera, and Irma Romero. Exploring alternative treatments for Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol. 2014 Feb 14; 20(6): 1450–1469. [PubMed]
4. Balakrishnan V, Pillai MV, Raveendran PM, Nair CS. Deglycyrrhizinated liquorice in the treatment of chronic duodenal ulcer. J Assoc Physicians India. 1978; 26:811–4.
5. Owens SR, Smith LB. Molecular aspects of H. pylori-related MALT lymphoma. Pathology Research International. 2011;2011:8 pages.1931–49. [PubMed]
6. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. The American Journal of Gastroenterology. 2007;102(8):1808–1825. [PubMed]
7. Byoung-rak An, Ph.D., Byung Soo Moon, M.D., Heejung Kim, M.D., Hyun Chul Lim, M.D., Yong Chan Lee, M.D., Gyeung Sang Lee, Ph.D., Sa-Hyun Kim, Ph.D., Min Park, B.S., and Jong Bae Kim, Ph.D. Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori Strains and its Effect on H. pylori Eradication Rates in a Single Center in Korea. Ann Lab Med. 2013 Nov;33(6):415-419.
8. Vincenzo De Francesco¹, Floriana Giorgio¹, Cesare Hassan², Gianpiero Manes³, Lucy Vannella¹, Carmine Panella¹, Enzo Ierardi¹, Angelo Zullo² Worldwide H. pylori Antibiotic Resistance: a Systematic Review. J Gastrointest Liver Dis; December 2010 Vol.19 No 4, 409-414
9. Hikino H. Recent research on oriental medicinal plants. In: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, editors. Economic and Medicinal Plant Research. London, UK: Academic Press; 1985. pp. 53–85. [PubMed]

10. Antioxidant Constituents from Licorice Roots: Isolation, Structure Elucidation and Antioxidative Capacity Toward LDL Oxidation
11. Adamu MA, Schottker B, Weck MN, Brenner H. Helicobacter pylori infection is strongly associated with gastric and duodenal ulcers in a large prospective study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10(5):487–493. [PubMed]
12. Dong S, Inoue A, Zhu Y, Tanji M, Kiyama R. Activation of rapid signaling pathways and the subsequent transcriptional regulation for the proliferation of breast cancer MCF-7 cells by the treatment with an extract of Glycyrrhiza glabra root. Food and Chemical Toxicology. 2007;45(12):2470–2478.[PubMed]
13. Zore GB, Winston UB, Surwase BS, et al. Chemoprofile and bioactivities of Taverniera cuneifolia (Roth) Arn.: a wild relative and possible substitute of Glycyrrhiza glabra L. Phytomedicine. 2008;15(4):292–300. [PubMed]
14. Licorice. Available at: [www.darooyab_ir/ search do](http://www.darooyab_ir/search.do).
15. Licorice. Available at: www.doctors db.ir / اطلاعات دارویی /search do.
16. John Del Valle. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In: Kasper et all, editors. Harrison's principle of internal medicine. 19nd ed. Mc Graw Hill Education; 2015. P 1911-1932
17. John C. Atheron, Martin J. Blaser. Helicobacter pylori infections. In: Kasper et all, editors. Harrison's principle of internal medicine. 19nd ed. Mc Graw Hill Education e; 2015. P 1038-1042.
18. Takahiro Uotani and David Y. Graham. Diagnosis of Helicobacter pylori using the rapid urease test. Ann Transl Med. 2015 Jan; 3(1): 9.
19. Sebastian Suerbaum, M.D., and Pierre Michetti, M.D. Helicobacter pylori infection: current status. N Engl J Med 2002; 347(October 10), 2002:1175-1186.
20. Uptodate 21.6: Treatment regimens for Helicobacter pylori. Available from: <http://www.uptodate.com/>.

21. Abdolrahim Masjedizadeh, Narjes Zaeemzadeh, Seyyed Ali Mard, and Ghazal Salehi Vanani. Comparing the efficacy of four different protocols for eradicating of *Helicobacter pylori* infection in Ahvaz, southwest Iran. *Prz Gastroenterol.* 2015; 10(2): 94–99. [PubMed]
22. Christopher Rodgers, BSc and Sander Veldhuyzen van Zanten, MD PhD. A meta-analysis of the success rate of *Helicobacter pylori* therapy in Canada. *Can J Gastroenterol.* 2007 May; 21(5): 295–300. [PubMed]
23. Paolo Ruggiero. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014 Nov 15; 5(4): 384–391.[PubMed]
24. Ahmed A Gohar and Ahmed A Zaki. Assessment of some Herbal Drugs for Prophylaxis of Peptic Ulcer. *Iran J Pharm Res.* 2014 Summer; 13(3): 1081–1086. [PubMed]
25. Nariman F, Eftekhari F, Habibi Z, Falsafi T. Anti *Helicobacter pylori* activities of six Iranian plants. *Helicobacter.* 2004;9:146–51. [PubMed]
26. Fukai T, Marumo A, Kaitou K, Kanda T, Terada S, Nomura T. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life Sci.* 2002;71:1449–63. [PubMed]
27. Mahboubeh Irani, Marziyeh Sarmadi, Françoise Bernard, Gholam Hossein Ebrahim. Leaves Antimicrobial Activity of *Glycyrrhiza glabra* L. *Iran J Pharm Res.* 2010 Autumn; 9(4): 425–428.
28. Soleimanpour S, Sedighinia FS, Safipour Afshar A, Zarif R, Ghazvini K. Antibacterial activity of *Tribulus terrestris* and its synergistic effect with *Capsella bursa-pastoris* and *Glycyrrhiza glabra* against oral pathogens: an in-vitro study. *Avicenna J Phytomed.* 2015 May-Jun;5(3):210-7.
29. Shibata S. A drug over the millennia: Pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice. *Yakugaku Zasshi.* 2000;120:849–62. [PubMed]

30. Melanie Grimes. Licorice Treats Peptic Ulcers and Helicobacter Pylori Infection. 2009; Available from: [http://Naturalnews.com/search do: licorice](http://Naturalnews.com/search%20do%3A%20licorice) (accessed 10 Oct2014)
31. Larkworthy W, Holgate PF. Deglycyrrhizinized liquorice in the treatment of chronic duodenal ulcer. A retrospective endoscopic survey of 32 patients. Practitioner. 1975;215(1290):787–792. [PubMed]
32. O’Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, et al. Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against Helicobacter pylori. World Journal of Gastroenterology. 2005;11(47):7499–7507. [PubMed]
33. Krausse R, Bielenberg J, Blaschek W, Ullmann U. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;54(1):243–246.
34. Wittschier N, Faller G, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of Helicobacter pylori to human gastric mucosa. 2009 Sep 7;125(2):218-23. [PubMed]
35. A. M. Aly, L. Al-Alousi, and H. A. Salem, Licorice: a possible anti-inflammatory and anti-ulcer drug, AAPS PharmSciTech, vol. 6, no. 1, article 13, pp. E74–E82, 2005. [View at Google Scholar · View at Scopus]
36. Raveendra KR, Jayachandra, Srinivasa V, Sushma KR, Allan JJ, Goudar KS, Shivaprasad HN, Venkateswarlu K, Geetharani P, Sushma G, Agarwal A. Extract of Glycyrrhiza glabra (GutGard) Alleviates Symptoms of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:216970.
37. Sreenivasulu Puram, Hyung Chae Suh, Seung Un Kim, Bharathi Bethapudi, Joshua Allan Joseph, Amit Agarwal, and Venkateswarlu Kudiganti. Effect of GutGard in the Management of Helicobacter pylori: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 263805.

38. Marjan Rahnama, Davood Mehrabani, Sara Japoni, Majid Edjtehadi, and Mehdi Saberi Firoozi. The healing effect of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) on *Helicobacter pylori* infected peptic ulcers. *J Res Med Sci*. 2013 Jun; 18(6): 532–533.
39. Ali Momeni, Ghorbanali Rahimian, Abass Kiasi, Masoud Amiri, and Soleiman Kheiri . Effect of licorice versus bismuth on eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. *Pharmacognosy Res*. 2014 Oct-Dec; 6(4): 341–344.
40. Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 2010;15(1):1–20.

برگه اطلاع رسانی

عنوان پژوهش: بررسی اثربخشی افزودن شیرین بیان به رژیم درمانی هلیکوباکتریلوری

شیرین بیان (**Licorice**) با نام علمی *glycyrrhizaglabra*، این دارو از ریشه گیاه تهیه میشود. ریشه شیرین بیان دارای گلوکز، ساکاروز، آسپارژین، رزین، کوماربنها، اسیدهای هیدروکسی سینامیک می باشد. ولی مهمترین ماده در آن گلیسیریزیک اسید میباشد که دلیل طعم شیرین مایل به تلخ این دارو است. از شیرین بیان در درمان التهاب و زخم معده، به عنوان خلط آور، ضدالتهاب و شیرین کننده استفاده میشود. در پژوهش های انجام شده در مورد شیرین بیان نشان دادند که در درمان عفونت میکروب معده یا هلیکوباکتریلوری نیز اثر دارد.

باتوجه به گیاهی بودن دارو و عوارض دارویی ناچیز، از شما دعوت به عمل می آید که در این طرح پژوهشی شرکت نمایید. در این طرح باید از مصرف هر گونه دارو به جز داروهای تجویزی توسط پزشک اجتناب نمایید. این قرص به صورت رایگان در اختیار شرکت کننده قرار خواهد گرفت (لازم به ذکر است که شما ممکن است در گروهی قرار بگیرید که از شیرین بیان استفاده نشود).

بدیعی است که شرکت شما در این طرح کاملاً داوطلبانه می باشد و در صورت عدم رضایت شما در هر مرحله ای که مایل باشید می توانید انصراف خود را از ادامه همکاری اعلام نموده و پژوهش را ترک فرمایید. در صورت بروز هر گونه مشکل یا عارضه ی احتمالی میتوانید با مرکز آموزشی درمانی ولایت (یا دکتر صدیقه رئیسیان - ۰۹۱۷۱۶۰۸۷۶۱) تماس بگیرید.

برای اطلاعات بیشتر می‌توانید با مجری طرح به نام دکتر حاجی آقامحمدی یا دکتر صدیقه رئیسیان (رزیدنت بیماریهای داخلی) و به آدرس قزوین- کوی الهیه -بلوار ۲۲ بهمن - میدان تعاون- مرکز آموزشی درمانی ولایت و تلفن ۵۹ - ۳۳۷۹۰۶۲۰ تماس حاصل فرمایید.



رضایت نامه

تمامی رضایت نامه ها باید دارای امضاء و اثر انگشت مشخص بیمار مورد مطالعه باشد. (در صورتی که بیمار به سن قانونی نرسیده باشد و یا دچار اختلالات ذهنی باشد، رضایت نامه باید توسط ولی یا سرپرست قانونی وی تکمیل گردد).

خیر	بلی	پاسخ سئوالات ذیل باید توسط بیمار تکمیل گردد
		آیا برگه اطلاعاتی فرد مورد پژوهش را مطالعه و امضاء کرده اید؟
		آیا فرصت پرسیدن سئوال راجع به این مطالعه و پژوهش با بحث و تبادل نظر درباره آن را داشته اید؟
		آیا برای تمامی سئوالات خود جواب قانع کننده دریافت کرده اید؟
		آیا درباره مطالعه اطلاعات کافی به شما ارائه شده است؟
		مشارکت در این پژوهش کاملاً اختیاری است و هر زمان که بخواهید بدون ارائه دلیل می توانید کناره گیری نمایید. آیا از این موضوع اطلاع دارید؟
		نام فردی که در این مورد با او صحبت کرده اید را بنویسید.

بدینوسیله اینجانب رضایت می‌دهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش «بررسی تاثیر

افزودن شیرین بیان بر رژیم درمانی هلیکوباکترپیلوری» به سرپرستی دکتر علی اکبر حاجی آقامحمدی شرکت

نمایم.

ممکن است این تحقیق برای من فایده‌آنی نداشته باشد ولی احتمالاً برای سایر بیماران و رشد دانش پزشکی مؤثر خواهد بود.

کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می‌شود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می‌گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد شد. همچنین برائت پزشک یا پزشکان این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می‌دارم.

این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل دانشگاه، بیمارستان، پژوهشگر و کارمندان در صورتی که عملی خلاف و غیرانسانی انجام شود نخواهد بود.

نشانی و تلفنی که می‌توان با بیمار تماس گرفت:

امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش: تاریخ:

امضاء پژوهشگر:

نسخه اول در محلی مطمئن بایگانی شود تا دستیابی به آن برای کنترل پایشگران یا کمیته اخلاق پزشکی آسان شود. نسخه دوم آن در اختیار شرکت کننده قرار گیرد.

نسخه سوم به پرونده بالینی بیمار ضمیمه گردد.

۲- اثر انگشت سبابه دست راست و در صورت عدم امکان اخذ آن، زیر اثر انگشت توضیح داده شود.

۳- سن قانونی بالای ۱۸ سال می باشد.

۴- عقب ماندگی ذهنی افرادی هستند که نیاز به قیم و سرپرست دارند.

برگ اطلاعات علمی پژوهشی

سرپرست پژوهش: دکتر علی اکبر حاجی آقامحمدی

موضوع پژوهش: بررسی تأثیر افزودن شیرین بیان به رژیم درمانی هلیکوباکتریلوری

مدت پژوهش: یکسال

هدف پژوهش: افزودن شیرین بیان به رژیم درمانی استاندارد هلیکوباکتریلوری

• اقداماتی که برای انجام پژوهش بر روی فرد مورد مطالعه انجام می شود:

تجویز رژیم درمانی سه دارویی ضد هلیکوباکتریلوری در گروه شاهد و تجویز رژیم درمانی سه دارویی به اضافه شیرین بیان در گروه مداخله که رعایت دقیق رژیم تجویز شده توصیه می شود.

• عوارض جانبی احتمالی:

عوارض جانبی احتمالی هر یک از داروهای تجویز شده

• فوائد احتمالی پژوهش:

بدست آوردن شواهد به منظور افزودن شیرین بیان به رژیم درمانی استاندارد هلیکوباکتری پیلوری

• فعالیت هایی که در طول پژوهش باید از آن اجتناب کرد:

- اجتناب از مصرف همزمان هرگونه دارو بالاخص آنتی بیوتیک و مسکن
- مصرف دستورات دارویی طبق تجویز انجام شده توسط پزشک

❖ در صورت بروز هرگونه مشکل یا عارضه احتمالی می توانید با بیمارستان ولایت قزوین به آدرس کوی الهیه، بلوار ۲۲ بهمن، بیمارستان ولایت ۰۲۸۳۳۷۹۰۶۲۱ یا دکتر صدیقه رئیسیان ۰۹۱۷۱۶۰۸۷۶۱ تماس بگیرید.

امضاء و اثر انگشت بیمار:

تاریخ:

فرم ثبت اطلاعات خام بیماران

بررسی تاثیر افزودن شیرین بیان به رژیم استاندارد درمان هلیکوباکتر
پیلوری

نام و نام خانوادگی بیمار:

تاریخ مراجعه:

آدرس و تلفن:

سن:

جنس:

تحصیلات:

✓ علائم بیمار:

درد شکم ☐ محل درد: RUQ ☐ LUQ ☐ Umblical ☐ epigaster ☐
حالت تهوع ☐ نفخ ☐ سوزش سردل ☐ پری شکم و سیری زودرس ☐

✓ یافته آندوسکوپی:

اریتم آنتر ☐ اریتم دئودنوم ☐ ندولاریته آنتروم ☐
اولسر معده ☐ محل: بادی ☐ آنتروم ☐ پره پیلوریک ☐ سائز: ☐
اولسردئودنوم ☐ نرمال ☐

✓ تشخیص نهایی: نان اولسر دیس پپسی ☐ اولسر ☐

✓ گروه درمانی:

الف) کلاریترومایسین + آموکسی سیلین + امپرازول ☐
ب) کلاریترومایسین + آموکسی سیلین + امپرازول + شیرین بیان ☐

نتیجه تست آنتی ژن مدفوعی در پایان مطالعه:

مثبت ☐ منفی ☐

The consideration of the effectiveness of licorice root extract adding to triple therapy regime of *Helicobacter Pylori*: A Clinical Trial

Abstract

Background: *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) is a gram negative S-shaped pathogen infecting the half of world's population. Chronic gastritis caused by this infection can result in serious digestive diseases. Various therapeutic regimen for the eradication of *H.pylori* is presented but the success rate of these regimen have not been satisfactory. With the increasing international population of Younani medicine, herbal medicine are studied in the treatment of this infection of which one of them is licorice. Root and rhizome of this herb has antimicrobial, antioxidant and anti-ulcer effect.

Aims: This study is designed to evaluate the effect of licorice in eradicating as compared to the standard triple treatment (clarithromycin based).

Material & Methods: in this randomized controlled clinical trial, 120 patients who had positive rapid urease test by esophagogastroduodenoscopy were entered and divided into two groups. Control group underwent the treatment with the standard triple regimen (clarithromycin based) consisting of Clarithromycin + Amoxicillin + Omeprazole and studied group had the addition of licorice to the above regimen for two weeks, eradication of *H. pylori* was investigated by the (fecal) stool antigen test after six weeks. Results of data were entered into SPSS 19 and were analyzed by Chi-square.

Results: Mean of age of studied group was 38.8 ± 10.9 SD and mean of age of control group 40.1 ± 10.4 SD, which were statistically similar. 30% of patients had peptic ulcer which were similar to 32.5% of control group as compared. Response to treatment was 62.5% in control group and 83.3% in studied group showing statistically significant more response rate in the studied group.

Conclusion: Addition of licorice to the triple regimen (clarithromycin based) improves the efficacy of *H.pylori* eradication especially in peptic ulcer disease (PUD).

Keywords: *Helicobacter pylori*, Licorice, dyspepsia, peptic ulcer